Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra
Michele Dalvina Correia da Silva

FITOTERAPIA E OVINOCAPRINOCULTURA

uma associação promissora

Fitoterapia e a Ovinocaprinocultura
uma associação promissora

Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra
Michele Dalvina Correia da Silva

Fitoterapia e a Ovinocaprinocultura
uma associação promissora

2018

Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)
Editora Universitária (EdUFERSA)

F544

Fitoterapia e a Ovinocaprinocultura: uma associação promissora/ Autores: Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra...[et al.], Editores técnicos: Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra, Michele Dalvina Correia da Silva. — Mossoró: EdUFERSA, 2018.

160p..

ISBN: 978-85-5757-091-7

1. Caprinocultura 2. Ovinocultura 3. Fitoterapia 4. Plantas do Semiárido – ação antiparasitária. 5. Controle Parasitário - Biotecnológico I. Título.

EdUFERSA CDD – 636.39

Bibliotecário-Documentalista
Pacelli Costa (CRB15-658)

Editora filiada:

Av. Francisco Mota, 572 (Campus Leste, Centro de Convivência) Costa e Silva | Mossoró-RN | 59.625-900 | +55 (84) 3317-8267 http://edufersa.ufersa.edu.br | edufersa@ufersa.edu.br

Autores

Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra
Médica Veterinária, Doutora em Ciência Animal, Docente/UFERSA
anacarla@ufersa.edu.br

Breno de Holanda Almeida
Graduando em Biotecnologia.
brenoholanda12@outlook.com

Gizele Lannay Furtuna dos Santos
Graduanda em Biotecnologia
gy_lannay@hotmail.com

Karina Maia Paiva
Bacharel em Biotecnologia.
karinampaiva@hotmail.com

Larissa Barbosa Nogueira Freitas
Bacharel em Biotecnologia.
flarissa91@hotmail.com.br

Mário Luan Silva De Medeiros
Bacharel em Biotecnologia, Mestre em Bioquímica e Biologia Molecular
marioluan@oi.com.br

Michele Dalvina Correia da Silva
Bióloga, Doutora em Ciências Biológicas, Docente/UFERSA.
micheledalvina@ufersa.edu.br

Mirna Samara Dié Alves
Bacharel em Biotecnologia
mirnadie@gmail.com

Tallyson Nogueira Barbosa
Bacharel em Biotecnologia
tallyson_n_b@hotmail.com

Sumário

Apresentação

Ao longo dos capítulos são apresentadas, de forma clara, as informações de caráter teórico e prático relativas aos principais helmintos gastrintestinais responsáveis pela promoção das patologias animais, a problemática da resistência desenvolvida aos fármacos sintéticos, bem como as formas alternativas de controle investigadas e desenvolvidas até a atualidade. Em seguida, é dado destaque à flora como fonte potencialmente rica em metabólitos com ação anti-helmíntica. Vislumbrando a validação de plantas como antiparasitárias, com enfoque nos parasitas gastrintestinais, são apresentados os testes experimentais atualmente aceitos para esse fim. Um destaque maior é dado para espécies vegetais encontradas no Brasil, já avaliadas cientificamente, na forma de diferentes formulações e por diferentes métodos, como antiparasitárias.

Finalmente, o livro apresenta algumas perspectivas promissoras quanto à aplicação de determinadas tecnologias envolvendo o uso de materiais de origem natural, com viabilidade de obtenção de produtos teoricamente mais eficientes e alternativos para o controle das parasitoses, em especial, considerando que investigações moleculares, como o sequenciamento gênico dos principais nematoides causadores de patologias, estão em curso.

Desejamos que esta obra seja útil aos estudantes, professores e pesquisadores envolvidos, de alguma forma, tanto com a realidade das parasitoses nos pequenos ruminantes quanto com a bioprospecção a partir da flora brasileira. Portanto, esperamos com entusiasmo que o livro contribua para a formação e o trabalho de discentes, docentes, técnicos e pesquisadores de diferentes áreas do conhecimento, como

as Ciências Biológicas e Biomédicas, a Farmacologia, a Medicina Veterinária, a Agronomia e muitas outras.

Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra
Michele Dalvina Correia da Silva

Prefácio

A proposta de desenvolver esta obra é fruto de uma pesquisa em colaboração, desenvolvida pelos grupos de pesquisa "Diagnóstico, Controle e Epidemiologia de Parasitos no Semiárido do Nordeste" e "Lectinas com Potencial Biotecnológico". O trabalho experimental conduzido tem como foco a problemática dos nematoides gastrintestinais resistentes a anti-helmínticos que infectam intensamente pequenos ruminantes e busca desvendar plantas do Semiárido, potencialmente aplicáveis como nematicidas naturais, avaliando a correlação entre a ação biológica e a constituição de proteica dessas plantas.

Este livro tem por objetivo tornar mais acessível o conhecimento científico atualizado a respeito das questões cruciais que permeiam a difícil realidade dos criadores de pequenos ruminantes frente ao problema das doenças parasitárias, bem como a respeito do potencial biológico da flora brasileira como uma fonte de produtos naturais interessantes para o desenvolvimento de estratégias alternativas viáveis ao controle parasitário de forma mais natural, mais eficiente e menos agressiva aos animais e ao meio ambiente. Com a possibilidade do envolvimento da biotecnologia e suas ferramentas, a atual realidade desfavorável das parasitoses em descontrole, do ponto de vista farmacológico, pode ser modificada.

Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra
Michele Dalvina Correia da Silva

CAPÍTULO 1.

PERSPECTIVAS DA FITOTERAPIA NA OVINOCAPRINOCULTURA

Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra
Michele Dalvina Correia da Silva

A criação de pequenos ruminantes foi introduzida no Brasil há muitos anos, e a consolidação da atividade como complemento de renda ao produtor rural pode ser observada em vários Estados brasileiros, com destaque para as regiões Nordeste e Sul, além de possibilidades de extensão para o Sudeste e o Centro-Oeste. A expansão do rebanho foi auxiliada diretamente pela fácil adaptação das espécies, caprina e ovina, à região de clima tropical, favorecida pelas características geoclimáticas do país (VIEIRA, 2008). Nesse contexto, como fatores predisponentes, destaque-se: adaptação dos pequenos ruminantes ao clima, além da baixa necessidade de capital inicial, capacidade de acúmulo de renda em pequena escala e a oferta de produtos em novos mercados.

Houve um interesse crescente dos criadores nos produtos derivados desses ruminantes em razão do aumento significante nas receitas ao longo dos anos, com a produção apresentando característica de uma atividade com grande importância cultural, social e econômica. Assim, a ovinocaprinocultura representa uma viável alternativa de trabalho e renda, principalmente em razão da produção de alimentos com elevado valor biológico, como o leite, a carne e as vísceras (ALMEIDA et al., 2010), associada à utilização da pele comercializada para confecção de divergentes subprodutos, como calçados e vestuário.

Com a expansão da cadeia produtiva dos pequenos ruminantes, dentro do agronegócio surgiu a necessidade de ajustes importantes para acompanhar as transformações da economia, mediante a utilização de novas tecnologias e a expansão dos mercados. Como consequência, verificou-se uma necessidade no desenvolvimento do setor de forma considerável com a modernização de algumas propriedades rurais e a implantação de abatedouros, frigoríficos, curtumes, além de indústrias de beneficiamento do leite (LEITE, 2010).

Porém, nas regiões em desenvolvimento, os desafios sustentáveis de políticas públicas ainda são fatores limitantes para a ovinocaprinocultura, com destaque para as dificuldades em suprir a atual demanda interna e a incapacidade de competição internacional. Assim, quando se observa o panorama da criação desses pequenos ruminantes no cenário nacional, verifica-se alta demanda por conhecimentos e tecnologias que contribuam para a eficiência dessa atividade em algumas regiões, como o Nordeste. O cenário acaba por causar graus de incertezas e riscos, com a pecuária nordestina, principalmente, demonstrando dependência de reformulações dos moldes convencionais de planejamento e administrativo (COSTA et al., 2008).

Reduzidos índices de produtividade da maioria dos rebanhos são decorrência de fatores como o pequeno tamanho das propriedades criadoras e, em regiões com chuvas irregulares, reduzida oferta de forragem para os animais durante a estação seca em virtude do inadequado manejo alimentar, com insuficientes reservas de alimento (VIEIRA et al., 2010). Nessas condições, vários animais vêm a óbito ou apresentam-se subnutridos, com produção destinada ao autoconsumo familiar e o pequeno excedente limitado a uma irregular oferta de produtos.

Outro entrave seriam os problemas sanitários, considerado uma realidade não só no Nordeste, mas também em diversas regiões do mundo, com diversos manejos propostos, com o objetivo primordial de associar o controle da população parasitária à redução da consolidação

dos parasitas nas propriedades criadouras de caprinos e ovinos (SISSAY et al., 2006). Nesse contexto, o parasitismo por nematoides tem sido um dos principais problemas sanitários (COELHO et al., 2010) em razão das graves lesões causadas nos animais infectados, levando a perdas significativas para o produtor (MOLENTO et al., 2011).

As doenças parasitárias, ocasionadas por nematoides gastrintestinais, figuram entre as maiores preocupações dos produtores, técnicos do setor e indústria farmacêutica (DEMELER et al., 2014). Reconhecido em todo o mundo como um dos principais problemas para a criação de pequenos ruminantes, os parasitas gastrintestinais vêm ocasionando impactos consideráveis na economia do pequeno produtor. Assim, problemas econômicos significativos ocorrem em razão das patologias, as quais causam redução nos lucros devido a perdas diretas, como a mortalidade, e indiretas, como consequência da fraqueza, debilidade, prostração e débito nutricional (VERÍSSIMO et al., 2012).

A importância relativa das diferentes espécies de endoparasitos varia em função de combinações de fatores como: intensidade da infecção, prevalência, patogenicidade do parasito e resistência com base nesses fatores. Os principais nematoides gastrintestinais observados são dos gêneros *Haemonchus* sp, *Trichostrongylus* sp, *Strongyloides* sp, *Cooperia* sp, *Bunostomum* sp, *Trichuris* sp, *Skrjabinema* sp e *Oesophagostomum* sp (VIEIRA; CAVALCANTE, 1999). Destaca-se com importância econômica *Haemonchus* sp, *Trichostrongylus* sp, *Oesophagostomum* sp e *Strongyloides* sp (BRITO et al., 1996), com ênfase para *Haemonchus* sp visto que, além da sua alta prevalência, apresenta grande patogenicidade (VERÍSSIMO et al., 2012), com *Haemonchus contortus* considerada a principal espécie que parasita pequenos ruminantes.

Para tentar controlar as infecções parasitárias nos animais de produção ao longo de vários anos, desenvolveu-se o comércio e o uso de drogas anti-helmínticas com amplo espectro de atividade, as quais passaram a representar uma ferramenta consolidada no controle

parasitário em pequenos ruminantes. Porém, a utilização de fármacos de modo supressivo aliado às falhas de manejo contribuíram para o estabelecimento de parasitos resistentes aos químicos (ALMEIDA et al., 2010), tornando os métodos tradicionais de controle ineficazes, quando baseados unicamente na utilização de anti-helmínticos (VIEIRA et al., 2010).

A eficácia das drogas pode diminuir consideravelmente devido à sobrevivência de parasitos resistentes e há a transferência dos seus genes à prole, fazendo com que permaneça a população resistente e se eliminem os indivíduos suscetíveis (MOLENTO, 2005), sendo esse problema descrito há muitos anos. O primeiro relato de resistência envolveu o tiabendazol (DRUDGE et al., 1964), seguido de relatos ao mesmo princípio nos Estados Unidos (THEODORIDES et al., 1970) e Nova Zelândia (KETTLE et al., 1983). No Brasil, foi descrito pela primeira vez no Nordeste (VIEIRA, 1986), no Estado do Ceará. Assim, se por um lado a utilização dos anti-helmínticos tornou-se indispensável, propiciando aumento na produtividade dos rebanhos, por outro lado, seu uso contínuo teve como consequência a seleção de populações de helmintos resistentes (AMARANTE, 2009).

A resistência anti-helmíntica atinge a maioria das classes de drogas disponibilizadas atualmente, com destaque para as lactonas macrocíclicas (VERÍSSIMO et al., 2012), benzimidazóis (GHISI et al., 2007) e imidatiazóis (MARTIN & ROBERTSON, 2007). Dentre os endoparasitos com resistência múltipla, podemos destacar *H. contortus* como principal, com populações consideradas de alta variabilidade genética (BRASIL et al., 2012). Quando analisadas particularmente populações de *H. contortus* resistentes e sensíveis, encontra-se em seu ácido desoxirribonucleico (DNA) genômico nítidas diferenças, como a presença de mutações em distintas posições do gene da beta-tubulina (ELARD; HUMBERT, 1999).

Ao se avaliar a problemática atribuída pela resistência a uma determinada droga, tem-se o fato de a mesma acontecer dentro de um prazo que contempla de cinco a oito gerações seguintes à aplicação do princípio ativo, correspondendo a um intervalo de aproximadamente um ano para que ocorra o estabelecimento da resistência em uma determinada região (PRICHARD, 1990). Para diagnosticar a existência de animais resistentes aos tratamentos empregados no manejo dos rebanhos, diversos testes podem ser utilizados, como *in vivo* (redução da contagem de ovos nas fezes) e *in vitro* (eclosão de ovos, desenvolvimento e migração larval, métodos moleculares) (ALVAREZ-SÁNCHEZ et al., 2005).

Ao longo do tempo, devido ao processo de resistência, tornaram-se necessárias pesquisas com adoção de alternativas de forma integrada que reduzam ou eliminem a dependência por compostos químicos, que sejam de baixo custo, pouco prejudiciais à saúde humana e ao meio ambiente (VIEIRA et al., 2010). Como métodos alternativos de controle, pode-se destacar: manejo do rebanho e das pastagens com finalidade de minimizar o contato entre as formas infectantes dos parasitas e os hospedeiros susceptíveis (CÉZAR et al., 2008); controle biológico, visto que estágios não-parasitários dos nematódeos gastrintestinais (ovos e larvas), no meio ambiente, sofrem a influência de vários inimigos naturais, denominados agentes antagonistas, como artrópodes, fungos, bactérias, besouros da ordem coleóptera e vírus (ARAÚJO, 2009); resposta imune do hospedeiro, através da seleção genética, nutrição e vacinação (CÉZAR et al., 2008); por fim, a fitoterapia, com o uso de plantas, sementes ou extratos de vegetais como alternativa no controle dos nematoides de ruminantes (CABARET et al., 2002).

As plantas com efeito terapêutico apresentam princípios ativos que podem ser divididos em grupamentos químicos, como os ácidos orgânicos, alcaloides, compostos fenólicos, taninos, cumarinas, flavonoides, antraquinonas, óleos essenciais e saponinas, com destaque para

os taninos que, no controle de nematoides, têm apresentado resultados promissores (NERY et al., 2009). Outro grupamento bioquímico com potencial são as proteínas, como as lectinas, resultantes do metabolismo de plantas, que podem conferir propriedades anti-helmínticas contra parasitos gastrintestinais (ÁLVAREZ et al., 2012). As lectinas são uma classe de proteínas com distribuição ubíqua na natureza, de origem não imune, capazes de se ligar de forma reversível e altamente específica a resíduos de carboidratos presentes em glicoconjugados em solução, em superfícies celulares ou intracelulares, interferindo em uma diversidade de processos celulares, como no crescimento, nutrição e sinalização (SANTOS et al., 2014).

As plantas medicinais têm apresentado inúmeras propriedades biológicas em forma de extratos, frações proteicas ou biomoléculas isoladas, o que têm despertado, cada vez mais, o interesse para pesquisas com aplicações biotecnológicas diversas, em especial com enfoque na saúde humana e animal. A utilização da fitoterapia foi estabelecida desde o início da civilização, quando se percebeu os efeitos curativos das plantas medicinais, com observação que, de alguma forma, sobre a qual o vegetal medicinal era administrado (pó, chá e banho) proporcionava a recuperação da saúde. Porém, a valorização e utilização de vegetais como fonte medicamentosa se estabeleceu a partir de 1980 (LAMEIRA et al., 2004). O notório aumento nas pesquisas e a valorização das plantas medicinais ocorreram em razão do aparecimento de efeitos colaterais pela utilização desordenada e frequente de medicamentos sintéticos e também pela possibilidade de descobertas de novos princípios ativos e medicamentos com preços mais acessíveis (COSTA et al., 2009).

Para validação farmacológica dos fitoterápicos, algumas etapas pré-estabelecidas devem ser seguidas, como a seleção da planta, levantamento bibliográfico, incluindo dados da utilização informal (popular), identificação botânica, testes de validação da eficácia e determinação da segurança na administração (CAMURÇA-VASCONCELOS et

al., 2005). Um dos fatores que contribuem para a larga utilização da fitoterapia para fins medicinais no Brasil é o considerável número de espécies vegetais encontradas no país, o que tem resultado também no crescimento da produção científica a respeito das plantas medicinais nos centros de pesquisa. No entanto, a porcentagem da distribuição geográfica das florestas tropicais é inversamente proporcional aos países que mais isolam e testam substâncias ativas. O maior mercado encontra-se na Europa, com destaque para a Alemanha, com a América Latina representando apenas 5% (ALVES, 2013).

No que se refere ao uso de produtos naturais de origem vegetal, a padronização de fitoterápicos mostra ser um ponto complexo, visto que, na maioria destes, a atividade terapêutica é devida a diferentes constituintes, alguns deles ainda não identificados. A padronização pode ser baseada na concentração de um princípio ativo único ou através de uma substância marcadora presente em um extrato concentrado. Outro método capaz de assegurar a uniformidade de ação de um fitoterápico, no qual a atividade pode ser devida a vários constituintes, é determinar a atividade de um dado extrato, através de métodos farmacológicos e clínicos e, em seguida, preparar um perfil químico qualitativo e quantitativo dos constituintes mais significantes (TYLER, 1999).

Quanto às perspectivas para o controle parasitário utilizando fitoterapia, é relevante a bioprospecção em países em desenvolvimento e com grande potencial em termos de biodiversidade. Além disso, atualmente, as indústrias farmacêuticas vêm amadurecendo quanto à aplicação de tecnologias genômicas, nas quais o enfoque passa a ser macromolecular (peptídeos, proteínas) (BINDSEIL et al., 2001), e quanto à criação de uma biblioteca de substâncias puras naturais para ensaios de *Highthroughput screening* (KATO, 2001), através do estudo das substâncias vegetais utilizando técnicas hifenadas ou técnicas acopladas (PINTO et al., 2002). As técnicas hifenadas consistem em técnicas analíticas que são ferramentas mais eficientes e rápidas que as

técnicas convencionais para a avaliação de substâncias, com destaque para a cromatografia e a espectroscopia (RODRIGUES et al., 2006).

Na era pós-genômica, fitoterápicos apresentam-se como ferramentas fundamentais para o entendimento dos mecanismos metabólicos (PINTO et al., 2002). Assim, a fitoterapia evidencia-se nos ensinamentos dos antepassados e no futuro do tratamento de animais, no qual haverá a substituição ou redução da administração dos fármacos sintéticos, possibilitando a existência de um meio ambiente em equilíbrio.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, F.A et al. Multiple resistance to anthelmintic by *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* in sheep in Brazil. **Parasitology International**, v.59, p.622–625, 2010.

ALVAREZ-SÁNCHEZ, M. A. et al. Real time PCR for the diagnosis of benzimidazole resistance in *Trichostrongylidae* of sheep. **Veterinary Parasitology**, v.129, n.3-4, p.291-298, 2005.

ÁLVAREZ, L. R. et al. *In vitro* screening of plant lectins and tropical plant extracts for anthelmintic properties. **Veterinary Parasitology,** n.186, p. 390-398. 2012

ALVES, L.F. Produção de fitoterápicos no Brasil: história, problemas e perspectivas. **Revista Virtual Química**, v.5, n.3, p.450-513, 2013.

ARAÚJO, J. V. Controle biológico. In: CAVALCANTE, A C. R. et al. (Ed.). **Doenças parasitárias de caprinos e ovinos**: epidemiologia e controle. Brasília, DF: Embrapa Informação Tecnológica, p. 403-429, 2009.

AMARANTE, A.F.T. Nematoides gastrintestinais em ovinos. In: CAVALTANTE, A.C.R. et al. (Org.). **Doenças parasitárias de caprinos e ovinos**: epidemiologia e controle. Brasília: Embrapa, 2009. cap. 1, p.35.

BINDSEIL, K. et al. Pure compound libraries: a new perspective for natural product base drug discovery. **Drug Discovery Today,** v.6, n.16, p.840-847, 2001.

BRASIL, B.S.A.F.et al. Genetic diversity patterns of *Haemonchus placei* and *Haemonchus contortus* populations isolated from domestic ruminants in Brazil. **International Journal for Parasitology**. v.42, n. 5, p.469–479, 2012.

BRITO, M.F.; PIMENTEL NETO, M.; MONTES, B.M.P. Aspectos Clínicos em caprinos infestados experimentalmente por *Oesophagostomum columbianum*. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.18, p. 33-43, 1996.

CABARET, J.; BOUILHOL, M; MAGE, C. Managing helminths of ruminants in organic farming. **Veterinary Research**, v.33,p. 625-640, 2002.

CAMURÇA-VASCONCELOS, A.L.F.et al. Validação de plantas medicinais com atividade anti- helmíntica. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v.7, p. 97-106, 2005.

CEZAR, A.S.; CATTO, J.B.; BIANCHIN, I. Controle alternativo de nematódeos gastrintestinais dos ruminantes: atualidade e perspectivas. **Ciência Rural**. v.38, n.7, p: 2083-2091, 2008.

COELHO, W.A.C.et al. Resistência anti-helmíntica em caprinos no município de Mossoró, RN. **Ciência Animal Brasileira**, v.11, n.3, p: 589-599, 2010.

COSTA, R.G.et al. Caracterização do sistema de produção caprino e ovino na região semiárida do estado da Paraíba, Brasil. **Revista Archivo Zootecnia**, v.57, n. 218, p: 195-205, 2008.

COSTA, C.T.C. et al. Controle por Fitoterápicos. In: CAVALTANTE, A.C.R.; VIEIRA, L.S.; CHAGAS, A.C.S.; MOLENTO, M.B. (Org.). **Doenças parasitárias de caprinos e ovinos**: epidemiologia e controle. Brasília: Embrapa, 2009. cap. 18, p.429-431.

DEMELER, J.; VON SAMSON-HIMMELSTJERN, G.; SANGSTER, N.C. Measuring the effect of avermectins and milbemycins on somatic muscle contraction of adult *Haemonchus contortus* and on motility of *Ostertagia circumcincta in vitro*. **Parasitology**, v.141, p. 948–956, 2014.

DRUDGE, J. H.; SZANTO, J.; WYATT, Z. N. Field studies on parasite control in sheep: Comparison of thiabendazole, ruelene, and phenothiazine. **American Journal of Veterinary Research**, v.25, p.1512-1518, 1964.

ELARD, L.; HUMBERT, J. F. Importance of the mutation of amino acid 200 of the isotype 1 beta-tubulin gene in the benzimidazole resistance of the small ruminant parasite *Teladorsagia circumcincta*. **Parasitology Research**, v.85, p.452–456, 1999.

GHISI, M.; KAMINSKY, R.; MÄSER, P. Phenotyping and genotyping of *Haemonchus contortus* isolates reveals a new putative candidate mutation for benzimidazole resistance in nematodes. **Veterinary Parasitology**, v.144, p.313-320, 2007.

KATO, M.J. Global phytochemistry: the Brazilian approach. **Phytochemistry,** v.57, p.621–623, 2001.

KETTLE P. R.et al. A survey of nematode control of measures used by milking goat farmers and of anthelmintic resistance on their farms. **New Zealand Veterinary Journal**, v.31, n. 8, p.139-143, 1983.

LAMEIRA, O.A. et al. **Plantas medicinais**: uso e manipulação. Embrapa Amazônia Oriental, 2004. 2p. (comunicado Técnico 128).

LEITE, E. R. **Novos cenários para o Agronegócio dos ovinos e caprinos.** Disponível em: <http://www.caprilvirtual.com.br/Artigos/NovosCenariosOvinoCaprino.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2016.

MARTIN, R.J.; ROBERTSON, A.P. Mode of action of levamisole and pyrantel, anthelmintic resistance, E153 and Q57. **Parasitology,** v.134, n.7, p.1093-1104, 2007.

MOLENTO, M.B. Resistência parasitária em helmintos de equídeos e propostas de manejo. **Ciência Rural**, v.35, n.6, p.1469-1477, 2005.

MOLENTO, M.B. et al. Challenges of nematode control in ruminants: Focus on Latin America. **Veterinary Parasitology**, v.180, p.126– 132, 2011.

NERY, P.S.; DUARTE, E.R.; MARTINS, E.R. Eficácia de plantas para o controle de nematóides gastrintestinais de pequenos ruminantes: revisão de estudos publicados. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Botucatu, v.11, n.3, p.330-338, 2009.

PINTO, A. C. et al. **Química Nova,** v.25 (Suplemento 1), p.45-61, 2002.

PRICHARD, R. K. Biochemistry of anthelmintic resistance. Round Table Conf. In VII **Internacional Congress of Parasitology,** Paris, p.141-146, 1990.

RODRIGUES, M. V. N. et al. O emprego de técnica hifenadas no estudo de plantas medicinais. **MultiCiências**: Construindo a história dos produtos naturais, v.7, n.5, 2006.

SANTOS, A. F. S. et al. Lectins: Function, structure, biological properties and potential applications. **Current Topics in Peptide & Protein Research**, v.15, p.41-62, 2014.

SISSAY, M.M. et al. Anthelmintic resistance of nematode parasites of small ruminants in eastern Ethiopia: Exploitation of refugia to restore anthelmintic efficacy. **Veterinary Parasitology,** v.80, p.337-346, 2006.

TYLER, V.E. Phytomedicines: Back to the future. **Journal of Natural Products**. v.62, p. 1589-1592, 1999.

THEODORIDES V. J.; SCOTT G. C.; LADERMAN M. Efficacy of parbendazole against gastrointestinal nematodes in goats. **American Journal of Veterinary Research**, v.31, n. 5, p.857-863, 1970.

VERÍSSIMO, C.J. et al. Multidrug and multispecies resistence in sheep flocks from São Paulo state. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology,** v.187, n.1–2, p.209–216, 2012.

VIEIRA, L. S. **Atividade ovicida *in vitro* e *in vivo* dos benzimidazóis; oxfendazole, fenbendazole, albendazole e thiabendazole em nematódeos gastrintestinais de caprinos.** 1986. 115f. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1986.

VIEIRA, L.S.; CAVALCANTE, A.C.R. Resistência antihelmíntica em rebanhos caprinos no Estado do Ceará., **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.19, p.99-103, 1999.

VIEIRA, L.S. Métodos alternativos de controle de nematoides gastrintestinais em caprinos e ovinos. **Tecnologia & Ciência Agropecuária,** v.2, n.2, p.49–56, 2008.

VIEIRA, L. S. et al. **Panorama do controle de endoparasitoses em pequenos ruminantes**. Sobral: EMBRAPA-CNPC, 37p, 2010 (EMBRAPA-CNPC. Documento 48).

CAPÍTULO 2

OVINOCAPRINOCULTURA E OS PRINCIPAIS HELMINTOS GASTRINTESTINAIS

Breno de Holanda Almeida
Gizele Lannay Furtuna dos Santos

1 INTRODUÇÃO

A prática da criação de caprinos e ovinos, no Brasil e principalmente no Nordeste Brasileiro, é um costume que foi herdado desde o período da colonização, em especial pela questão de tais espécies serem mais integradas às condições ambientais e climáticas desfavoráveis do que a maioria das outras espécies (CAVALCANTE & BARROS, 2005). Para os pequenos criadores, por possuírem poucos recursos e conhecimentos sobre manejo, que vão da alimentação ao sanitário, torna-se comum a morte de mais de 20% dos animais nascidos e o desenvolvimento retardado dos que conseguem sobreviver (GUIMARÃES FILHO & ATAÍDE JÚNIOR, 2009), sendo as parasitoses gastrintestinais um grave problema sanitário, responsáveis pelas maiores perdas econômicas e de rebanhos.

A helmintologia é o estudo dos helmintos, no qual estão enquadrados os filos *Nemathelminthes* e *Platyhelminthes*. Os integrantes do primeiro filo são classificados como vermes redondos, com parede do corpo chamada de cutícula, e no segundo filo se tem a classificação de vermes achatados, com parede do corpo chamada de tegumento. Ambos os filos possuem espécies que parasitam

o trato digestivo do hospedeiro, conhecidos como helmintos gastrointestinais (MONTEIRO, 2007). Estes são responsáveis por causarem diversas doenças em rebanhos, entre elas, desnutrição, estados convulsivos, distúrbios gastrintestinais, avitaminoses e prejuízo ao desenvolvimento dos animais (SOUZA, 2013).

Os pequenos ruminantes são, geralmente, o foco de infecção pelos parasitas gastrintestinais, especialmente em zonas úmidas e temperadas, e em animais de pastejo, causando lesões que podem atingir desde o abomaso até o intestino (COSTA, 2007). As helmintoses gastrintestinais em pequenos ruminantes apresentam grande expressão devido às práticas de manejo e tecnologias inadequadas observadas em alguns sistemas produtivos (LIMA, 2011).

2 OVINOCAPRINOCULTURA

A ovinocaprinocultura corresponde a uma atividade econômica e social no Brasil descendente de costumes e tradições ancestrais, através da qual o país, atualmente, se encontra como um grande produtor mundial. Com boa adaptabilidade aos ecossistemas locais, representa considerável alternativa de trabalho e renda pela venda da pele e produção de alimentos com alto valor biológico (MORAES NETO et al., 2003). A criação desses pequenos ruminantes é intensiva na região Nordeste (PINHEIRO et al., 2000), com destaque para os caprinos e ovinos deslanados, onde se tornou alternativa viável como fonte de renda principalmente para as pequenas e médias propriedades rurais (CUNHA et al., 2007).

A utilização dos pequenos ruminantes na região Nordeste do Brasil tem os primeiros registros a partir de 1560. Porém, foi no fim dos anos 1990 que essa atividade ganhou notoriedade. O sucesso da ovinocaprinocultura está relacionado às suas características básicas,

como pequeno porte dos animais, resistência às condições climáticas e ambientais, menor exigência alimentar para ganho de peso e produção de leite, além da rápida procriação (ALVES et al., 2013). Apesar das vantagens, o manejo inadequado interfere diretamente na produtividade dos rebanhos (AZEVEDO, 1982), pois pode ocasionar o surgimento de patologias e uma considerável redução na produção, podendo causar portanto, prejuízos econômicos ao produtor (CALDAS et al., 1989).

Em definição, o parasitismo é a interação ecológica entre indivíduos de diferentes espécies nas quais hospedeiros e parasitas mantêm uma associação unilateral, íntima e direta com certo grau de dependência metabólica por parte dos parasitas (POULIN, 2007). Os efeitos resultantes dessas relações desarmônicas representam danos significativos aos hospedeiros (TAYLOR et al., 2007).

Com relação à produção animal, o parasitismo é um dos principais limitantes, impondo diversos desafios no combate às enfermidades por eles geradas (MOLENTO, 2004), tendo a infecção como resultante da relação desarmônica entre hospedeiro e parasita que, via os nematoides gastrintestinais, tem se apresentado como uma das principais causas de perdas econômicas para os produtores de pequenos ruminantes no Brasil, como caprinos e ovinos, e em outras partes do mundo (COOP & KYRIAZAKIS, 2001).

3 HELMINTOS GASTRINTESTINAIS

Uma das mais relevantes dificuldades da atividade com caprinos e ovinos são as parasitoses gastrintestinais, que evidenciam um grave problema sanitário, causando sérios entraves na produção e com possibilidade de prejudicar economicamente a criação (COSTA et al., 2011). Os sintomas causados pelas infecções divergem de acordo com a idade do animal ou espécie do parasita. Porém, podem ser observados como

principais sintomas a anemia, a perda de peso (NEVES, 2012), baixas taxas reprodutivas, pelo arrepiado, edema de barbela e, em casos mais extremos, decúbito e óbito (SAGRILO et al., 2003).

A sensibilidade dos pequenos ruminantes aos parasitas provavelmente está associada à sua descendência na região desértica da Ásia Central, caracterizada como uma região desfavorável aos parasitas, pela baixa umidade e devido ao fato de os animais pastarem principalmente arbustos em diferentes locais, diminuindo seu contato com as fezes e, consequentemente, diminuindo as chances de infecções. Nesse contexto, pode ocorrer ausência do desenvolvimento de imunidade contra as infecções parasitárias (SOTOMAIOR et al., 2009).

No Brasil, o clima é um fator favorável ao ciclo de vida desses parasitas, fornecendo condições de sobrevivência dos ovos na pastagem e, assim, aumentando as chances de infecção ou reinfecção animal. Portanto, os sistemas de produção que apresentam erros de manejo, com ênfase na superlotação, ocasionam grande risco de reinfecção devido à pastagem coletiva no mesmo local favorecer a disseminação de patologias (MOLENTO, 2004).

4 NEMATOIDES GASTRINTESTINAIS

Os nematoides são um grupo bastante diverso de espécies animais de corpo cilíndrico e alongado que constituem o Filo Nematoda. Presentes em todos os habitats, algumas espécies são de vida livre, enquanto outras são parasitas de plantas, do homem ou de outros animais. Entre os parasitas animais, os nematoides gastrintestinais possuem importância econômica por causarem grandes prejuízos em sistemas de produção animal (URQUHART et al., 1998).

Os principais nematoides que acometem os pequenos ruminantes são: *Trichostrongylus axei* e *Haemonchus contortus* no abomaso;

Strongyloides papillosus, Trichostrongylus colubriformis, Cooperia pectinata, *Cooperia punctata* e *Bunostomum trigonocephalum* no intestino delgado; *Trichuris ovis, Trichuris globulosa, Oesophagostomum colubianum* e *Skrjabinema sp*. no intestino grosso. Entre esses parasitas, *H. contortus*, *T. colubriformis*, *S. papillosus* e *O. colubianum* representam maior predominância e intensidade de infecção e são considerados de maior importância econômica (COSTA et al., 2009), causadores de gastroenterite verminótica.

Entre todos os nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes destaca-se *H. contortus* que, devido ao seu hematofagismo pode levar rapidamente os animais a óbito. Esse parasita ocorre em períodos de chuvas de verão, particularmente em regiões subtropicais e tropicais (VIEIRA, 2008). É um nematoide de expressiva importância para os caprinos e ovinos, por ser o mais predominante, apresentar grande potencial biótico (capacidade de reprodução e aumento de indivíduos), grande variabilidade genética e elevada intensidade de infecção (MELO, 2005).

4.1 Biologia parasitária dos nematoides

4. 1. 1 Superfamília Trichostrongyloidea

Formada por nematódeos delgados e pequenos, frequentemente capiliformes, que são classificados como bursados por possuírem bolsa copulatória. Estruturalmente, seus representantes possuem cápsula bucal pequena ou ausente, o macho com bolsa copuladora bem desenvolvida, apresentando espículos curtos e grossos (MONTEIRO, 2007). Caracterizam-se por ter um ciclo de vida direto e não migratório, são parasitas monoxenos e suas larvas no estágio infectante (larva de terceiro estagio - L3) são encapsuladas (URQUHART et al., 1998). Responsáveis por uma razoável taxa de mortalidade, acometendo prin-

cipalmente ruminantes, localizam-se sobretudo no aparelho digestivo e respiratório. Os gêneros mais importantes são *Ostertagia, Haemonchus, Trichostrongylus, Nematodirus* e *Dictyocaulus* (SOUZA, 2013).

O gênero *Ostertagia* tem distribuição mundial, concentrando-se nas regiões temperadas e regiões subtropicais acometidas por chuvas no inverno. Localizando-se no abomaso, nematoides desse gênero acometem bovinos, caprinos e ovinos; são pequenos e avermelhados, quando hematófagos. Possuem ciclo biológico direto. As formas adultas põem seus ovos que são liberados nas fezes dos animais; em condições ideais, esses ovos desenvolvem-se até o estágio infectante, L3; mantendo-se em condições ideais, estes passam para a pastagem, onde serão ingeridos pelos animais, reinfectando-os (URQUHART et al., 1998). Ao serem ingeridas, as larvas continuam seu desenvolvimento, promovendo os sinais clínicos da ostertagiose de inverno. Os nematódeos da ostertagiose caracterizam-se pela penetração e desenvolvimento em glândulas gástricas, causando lesão no epitélio do estômago; os principais sinais clínicos são a diarreia, anorexia, perda de peso, edema submandibular, perda de proteínas através das lesões e anemia (SOUZA, 2013).

O gênero *Haemonchus* é o maior entre os gêneros da família, sendo seus representantes facilmente identificados. São nematódeos hematófagos, localizados no abomaso, causadores das maiores perdas de rebanhos de ovinos, caprinos e bovinos nas regiões subtropicais e tropicais (URQUHART et al., 1998). Seu ciclo evolutivo é direto, com fase pré-parasitária e fêmeas ovíparas. A eclosão dos ovos acontece na pastagem, onde o desenvolvimento da fase larval 1 (L1) para L3 ocorre em cinco dias; mas em condições não favoráveis esse desenvolvimento pode ser retardado (LAGARES, 2008). A haemoncose tem como aspecto principal a aguda anemia hemorrágica, levando o animal a uma perda excessiva de ferro e a uma hipoproteinemia, acarretando a perda de peso, provocada pelos hábitos hematófagos do parasita. A lesão da

mucosa do abomaso causa uma inflamação e uma morte súbita por gastrite hemorrágica em infecções agudas (SOUZA, 2013).

O gênero *Trichostrongylus* é constituído por pequenos e delgados nematódeos, desprovidos de cápsula bucal, seu poro excretor situado em uma fenda visível na região anterior, sem papilas cervicais (MONTEIRO, 2007). Tem como principais espécies e hospedeiros *Trichostrongylus axei*, atinge equinos e suínos, *T. columbriformis*, atingindo bovinos, *T. vitrinus* e *T. capricola*, ovinos e caprinos, *T. retortaeformis*, coelhos e *T. tenuis*, aves de caça. Alguns representantes desse gênero parasitam o abomaso de ruminantes e provocam a tricostrongilose; outros são espécies parasitas do intestino delgado e possuem especificidade elevada ao hospedeiro (LAGARES, 2008). O desenvolvimento larval dos nematódeos desse gênero até o estágio L3 leva cerca de 7 a 15 dias. Em outras espécies de hospedeiros, esse tempo de desenvolvimento pode variar; em equinos, parasitados por *T. axei,* pode durar 25 dias, e em aves de caça, parasitadas por *T. tenuis*, somente 10 dias (SOUZA, 2013). A tricostrongilose é assintomática. As larvas penetram entre as glândulas gástricas formando túneis e causando hemorragia ao rompê-los, além de diarreia, rápida perda de peso e baixos índices de crescimento, podendo a patologia ser confundida com subnutrição (URQUHART et al., 1998).

O gênero *Nematodirus* tem distribuição mundial, concentrando-se em regiões temperadas (LAGARES, 2008; SOUZA, 2013). É constituído por parasitas que infectam o intestino delgado, responsáveis pela parasitose nematodirose que acomete os ruminantes. Em seu ciclo de vida, a larva desenvolve-se até L3 infectante dentro do ovo e depende de estímulos externos para eclodir. Um exemplo é a espécie *Nematodirus battus*, cujos ovos precisam passar por temperaturas baixas e depois amenas para que as larvas possam emergir (LAGARES, 2008). Os sinais clínicos da infecção estão relacionados às graves lesões das vilosidades intestinais e erosão da mucosa; em infecções mais graves,

os animais apresentam diarreia, seguida por desidratação, perda de peso, baixa produção de lã em ovelhas, depressão e perda de apetite (SOUZA, 2013).

O gênero *Dictyocaulus* tem distribuição mundial, com maior concentração em lugares de clima temperado com verões pouco quentes e pluviosidade elevada (LAGARES, 2008). É formado por nematódeos que se encontram na traqueia, brônquios e, principalmente, nos lobos diafragmáticos dos animais parasitados. São nematódeos responsáveis pela parasitose dictiocaulose que acomete principalmente os ruminantes (bovinos e ovinos), equinos e asininos. As fêmeas desse gênero são ovovivíparas e desenvolvem ovos larvados. O desenvolvimento até a forma infectante L3 dura cerca de cinco dias; ao ser ingerida pelo animal, a larva L3 migra por meio dos linfonodos mesentéricos e ducto torácico até os pulmões (URQUHART et al., 1998). Os principais sinais clínicos da dictiocaulose são a bronquite parasitária, pneumonia, enfisema e edema pulmonar, ocorrendo exsudado mucoso, tosse e dispneia (LAGARES, 2008).

4. 1. 2 Superfamília Rhabditoidea

Formada por espécies predominantemente de vida livre ou parasitárias, essa superfamília é considerada um grupo primitivo de nematoides. Seus representantes possuem ciclo evolutivo direto, podendo ser intercalado com ciclo de vida livre (SILVA, 2010). São nematoides pequenos, com o gênero *Strongyloides* apresentando importância veterinária (URQUHART et al., 1998). A forma contaminante é nomeada filarioide, enquanto a não infectante é denominada rabditoide. De acordo com as circunstâncias ambientais, as larvas infectantes L3 podem se tornar parasitas, penetrando no hospedeiro por via cutânea ou pela ingestão, instalando-se nos pulmões. Os principais sinais clínicos da parasitose

são taxa de crescimento reduzida, anorexia, diarreia, perda de peso e/ou apatia (URQUHART et al., 1998).

4. 1. 3 Superfamília Trichuroidea

Nematoides dessa superfamília são encontrados em diversos animais domésticos, como mamíferos e aves. Seus representantes possuem uma característica morfológica em comum: apresentam o esôfago retilíneo, capiliforme, rodeado por uma única camada de células (URQUHART et al., 1998).

Trichuris é caracterizado como o principal gênero de helmintos dentro da superfamília Trichuroidea, devido ao fato de apresentarem distribuição mundial e alta resistência dos ovos, sobrevivendo, após três ou quatro anos, como reservatório de infecção. Comumente, são encontrados no intestino grosso de mamíferos (particularmente no ceco e cólon) em sua forma larval adulta. Apresenta formas bem peculiares, diferenciando macho de fêmea. O macho possui a cauda enrolada e uma espícula na bainha, enquanto a fêmea possui cauda curva. Ambos possuem a extremidade posterior espessa afilando-se em uma anterior filamentosa, a qual fica encravada na mucosa. Os adultos variam de 4cm a 6cm de comprimento. Os ovos são bem característicos, com um opérculo conspícuo, visível em ambas as extremidades, e uma coloração amarela ou castanha (MONTEIRO, 2007).

As L1 nos ovos são liberadas no ambiente e ingeridas pelo animal, tendo um período de desenvolvimento de até dois meses. Após a ingestão, o opérculo é digerido e as larvas penetram nas glândulas da mucosa do ceco com a finalidade de realizar a muda e emergir das glândulas na forma adulta (URQUHART et al., 1998).

O gênero possui diversas espécies, como *T. ovis, T. globulosa, T. suis, T. vulpis* e *T. trichuria*, tendo como hospedeiros definitivos os ovinos,

caprinos, bovinos, suínos, cães e o homem (MONTEIRO, 2007). As infecções geralmente são leves e assintomáticas; porém, quando intensas, podem ocasionar lesão na mucosa cecal (URQUHART et al., 1998).

4. 2 Diagnóstico

As técnicas helmintológicas em fezes são práticas de grande interesse comercial, pois avaliam a presença de ovos e larvas, podendo distingui-los uns dos outros, caracterizando-se, assim, como técnicas rotineiras, fáceis, rápidas e de baixo custo. Existem diversos métodos para se realizar o exame da presença de ovos e larvas nas fezes dos animais, destacando-se (URQUHART et al., 1998):

a) Método do esfregaço direto - sobre uma lâmina microscópica adiciona-se uma pequena quantidade de material biológico e algumas gotas de água; em seguida agita-se a lâmina para que os ovos (mais leves) flutuem, separando-se dos resíduos (mais pesados). O material é coberto por uma lamínula e analisado ao microscópio. O exame é rápido e de fácil preparação; porém, pode demandar muito tempo para a análise de todo o material e a presença de poucos parasitas torna difícil a visualização.

b) Método de flutuação - adiciona-se ao material biológico um líquido de densidade maior do que a densidade dos ovos de helmintos (o líquido utilizado precisa possuir densidade entre 1,10 ou 1,20 g/cm^3, sendo comumente aplicadas soluções saturadas e hipersaturadas de cloreto de sódio ou até de sulfato de magnésio) para que os mesmos fiquem na superfície do frasco; o material é homogeneizado (por agitação constante) com a solução saturada e após alguns minutos analisa-se o material em microscópio. O exame caracteriza-se como um teste qualitativo, pois indica se há presença de ovos. É um método rápido e de baixo custo; porém, é inadequado para material biológico gorduroso.

c) Método de sedimentação simples, também chamado de técnica de Hoffmann - é uma análise qualitativa direta, baseada na sedimentação dos ovos via diluição e decantação do sobrenadante, na qual se recolhem algumas gotas do sedimento e analisa-se em microscópio eletrônico.
d) Técnica de Baermann - utilizada para se extrair fases larvais vivas de nematoides em fezes; coloca-se um grama de material biológico sobre uma peneira e adiciona-se água morna dentro de um Becker (MONTEIRO, 2007).
e) Técnica de Gordon e Whitlock (1939), também chamada de técnica de McMaster ou Ovos por Grama de Fezes (OPG) - é um método que determina o número de ovos de nematoides por grama de fezes para calcular a carga parasitária de helmintos em um animal.
f) Coprocultura - realiza-se a identificação de larvas de nematoides gastrintestinais de ruminantes em seu estágio infectante (L3) após o cultivo de fezes para desenvolvimento de larvas presentes.

Outro método diagnóstico utilizado é a recuperação de parasitos adultos através da necropsia, prática de análise de parasitos retirados do intestino do animal *post-mortem* que revela dados precisos acerca da causa e efeito da enfermidade (PEIXOTO & BARROS, 1998). A recuperação dos nematoides adultos do trato digestivo de ruminantes envolve colheita, contagem e identificação dos mesmos. Após a morte do animal, o trato digestivo é removido da cavidade corpórea e é dividido em três partes: o abomaso, o intestino delgado e intestino grosso. Cada órgão é avaliado e seus materiais biológicos são removidos e processados para posterior análise microscópica. O método de recuperação de parasitos adultos por necropsia detecta e diferencia os parasitas presentes, permitindo elucidar a causa do problema e propor métodos efetivos de combate à verminose, levando em conta que há dados concisos acerca da problemática.

4. 3 Controle

A verminose, doença causada por várias espécies de helmintos que parasitam o trato intestinal de caprinos e ovinos, é responsável pelos maiores problemas sanitários em criações e por prejuízos econômicos aos criadores (MOLENTO, 2013). Atualmente, o método mais utilizado pelos pecuaristas para o controle das parasitoses baseia-se na utilização de anti-helmínticos químicos associada à práticas de manejo sanitário (COSTA et al., 2009).

Os vermífugos mais utilizados podem ser classificados como de amplo espectro ou de ação específica (curto espectro). Existem quatro grandes grupos químicos de anti-helmínticos, que são: os benzimidazóis (albendazol, fenbendazol, oxfendazol), imidazotiazóis (tetramisol e levamisol), lactonas macrocíclicas (ivermectina, abamectin, doramectin, moxidectin) e salicilanilidas (closantel, disofenol, nitroxinil) (SOTOMAIOR et al., 2009). Entre eles, os benzimidazóis apresentam-se como os mais utilizados (NICIURA et al., 2010).

Aliado ao uso de vermífugos, para se obter sucesso no controle parasitário, também devem ser adotadas práticas de manejo sanitário, visando a diminuir, principalmente, a contaminação dos animais e da pastagem, bem como manter a eficiência funcional das drogas antiparasitárias (LIMA, 2011). De acordo com Molento (2004), seguem abaixo algumas estratégias a serem seguidas individualmente ou em conjunto:

- Pesar corretamente os animais: a pesagem visual, muito comum no Brasil, pode acarretar em subdoses ou desperdícios;
- É recomendado prescrever o menor número de tratamentos por ano, tanto para retardar o aparecimento de resistência parasitaria como também por motivos econômicos;

- Fazer uso do planejamento para o tratamento tático, o qual se baseia na obtenção dos resultados da contagem de ovos por grama de fezes, para assim poder determinar a época adequada de administração do medicamento, evitando surtos parasitários;
- Alternar pastoreio entre diferentes espécies, levando em consideração que não haverá risco de infecção cruzada. Essa prática alterna, principalmente, animais ruminantes e não ruminantes mostrando-se útil para a chamada "diluição de larvas infectantes" na pastagem;
- Alternar atividades pecuárias e agrícolas com o objetivo de diminuir o número de larvas contaminantes na pastagem, criando um ambiente pouco propício a sua sobrevivência.
- Aplicar outros tipos de controle, como controle biológico, utilizando agentes como bactérias, fungos e insetos, visando a combater os mais variados tipos de pragas. A respeito desse aspecto, visar também ao uso da fitoterapia ou da homeopatia, ramos que estão atraindo pesquisadores e que têm um futuro bastante promissor.

5 CESTODEOS

Participantes do Filo Platyhelminthes, comumente chamados de vermes achatados, a classe dos vermes segmentados (Cestoda) é a maior existente dentro do Filo. Os cestódeos possuem corpo segmentado sem canal digestivo (alimentam-se por perfusão), com formato de fita, cada segmento contendo até dois conjuntos de órgãos reprodutores masculinos e femininos, ou seja, são hermafroditas. O corpo segmentado é dividido em escólex (para fixação), colo e estróbilo (corpo que é dividido em proglotes) e o tamanho do corpo varia de acordo com o gênero de cestódeo (de mm a metros). São parasitas obrigatórios (de

animais), e suas formas de vida adultas localizam-se no trato digestivo do animal hospedeiro; necessitam, no mínimo, de um hospedeiro intermediário, ou seja, de um hospedeiro mediador, para completar o ciclo biológico (MONTEIRO, 2007).

O gênero *Moniezia* é dotado de escólex com ventosas visíveis para fixação, pescoço fino e longo, aparelho reprodutivo duplo e pode atingir de 4,5 a 6 metros de comprimento. A espécie *Moniezia expansa* possui importância para os sistemas de criação animal, pois tem como hospedeiros definitivos os ruminantes, e como hospedeiros intermediários, os ácaros da subordem Oribatida. Sua forma larvar é chamada de cisticercoide, e a forma adulta, cestoide, tem a capacidade de parasitar o intestino delgado, devido às glândulas interproglotidianas espalhadas nas extremidades das proglotes. Já a espécie *Moniezia benedine* é conhecida também por parasitar os ruminantes e ter características similares a *Moniezia expansa*, só que as larvas adultas possuem glândulas interproglotidianas comprimidas ao terço mediano das extremidades das proglotes (MONTEIRO, 2007).

5.1 Biologia parasitária dos Cestodeos

No ciclo de vida das espécies *Moniezia expansa* e *Moniezia benedine*, as proglotes grávidas ou ovos são eliminados dos hospedeiros definitivos através das fezes no pasto, são ingeridos por ácaros e nesses se desenvolvem as formas larvares. O hospedeiro definitivo se contamina, ingerindo acidentalmente os ácaros nas pastagens. As formas adultas se fixam no intestino delgado, onde ocorre a maturação e fecundação das proglotes (MONTEIRO, 2007).

5.2 Diagnóstico

A infecção por espécies do gênero *Moniezia* é comum em cordeiros, caprinos e bezerros nos primeiros anos de vida e menos comum em animais mais velhos. Sinais evidentes da infecção são o definhamento, diarreias, sintomatologia respiratória e até mesmo convulsões. No entanto, o principal diagnóstico se baseia na presença de proglotes maduras nas fezes dos animais. Em última instância, é necessária a realização da necropsia do intestino delgado, que é aberto e imerso em água para visualização de pequenas papilas finas (URQUHART et al., 1998).

5.3 Controle

Prática usualmente aplicada a fim de se combater as parasitoses em pequenos ruminantes, pois embora seja pouco patogênico, o gênero *Moniezia*, em grandes infecções de cordeiros jovens pode levar a redução do peso corporal reduzindo assim a produtividade (MONTEIRO, 2007).

5. 3. 1 Químicos antiparasitários

Em muitos países, há uma série de drogas disponíveis para o tratamento de infecções causadas pelo gênero *Moniezia*, incluindo os chamados anti-helmínticos sintéticos, como niclosamida, praziquantel, e vários outros compostos benzimidazólicos de amplo espectro, que apresentam a vantagem de também serem ativos contra nematoides gastrintestinais (URQUHART et al., 1998).

5.4 Estratégias de manejo

Quando os métodos de aplicação das drogas sintéticas são realizados corretamente e regularmente para o controle das infecções causadas pelo gênero *Moniezia* em bezerros e cordeiros, no período do final da primavera nas regiões temperadas, a quantidade de ácaros recém-infectados no pasto é reduzida. Também podem ser consideradas medidas benéficas a aração, novas semeaduras e o não uso dos mesmos pastos por animais jovens em anos consecutivos (URQUHART et al., 1998).

6 ESTRATÉGIAS GERAIS DE MANEJO DE ANIMAIS DE PRODUÇÃO

Para um determinado rebanho, a forma apropriada de se realizar um manejo sanitário está diretamente relacionada com a obtenção de sucesso na sua exploração. Dessa forma, é importante instituir medidas para que os animais permaneçam em equilíbrio com o parasitismo, a fim de evitar grandes prejuízos quanto à saúde animal e à produção. Nesse contexto, a limpeza dos apriscos deve consistir em práticas rotineiras na propriedade por serem imprescindíveis para evitar, controlar, diminuir e eliminar o aparecimento de doenças no rebanho, visando a reduzir o prejuízo causado por elas. A limpeza da instalação consiste na retirada de toda a sujeira (teias de aranha, restos de alimentos, fezes e insetos) existente nas paredes (divisórias), teto, piso, bebedouros, cochos e saleiros (OLIVEIRA & ALBUQUERQUE, 2008).

A frequência com que a higienização deve ser feita depende da quantidade de animais, do tipo de piso (ripado elevado, chão batido, cimento), das circunstâncias ambientais (períodos secos ou chuvosos), da maneira como as instalações são utilizadas na propriedade e do sistema de exploração (FERNANDES, 2012). Para os apriscos, baias maternidades (onde os partos acontecem), baias enfermarias (onde os

animais doentes são mantidos) e locais onde os cabritos e cordeiros são acomodados, é indicado que a limpeza seja feita diariamente, ou pelo menos a cada dois dias, por meio de varredura (OLIVEIRA & ALBUQUERQUE, 2008).

A desinfecção das instalações também é imprescindível e consiste na aplicação de produtos químicos para que as chances de ocorrência de doenças diminuam. Devem ser utilizados produtos à base de amônia quaternária, hipoclorito de sódio (água sanitária), iodo ou cresol. A cal é um produto também bastante utilizado para o saneamento em instalações, devido ao seu poder germicida, além de ter baixo custo, ser de fácil acesso e aplicação (FERNANDES, 2012).

A frequência da desinfecção também está associada ao número de animais, às condições ambientais, ao tipo de piso, ao sistema de exploração e aos tipos de instalações que na propriedade são utilizadas (SOTOMAIOR et al., 2009).

Além do cuidado com a limpeza e desinfecção da propriedade, é necessária a presença de esterqueiras, construções destinadas para depósito de esterco, permitindo melhor utilização do esterco, produção de adubo orgânico, bem como contribuindo para melhorar as condições sanitárias da criação (ALVES et al., 2005). As esterqueiras não devem ficar próximas das instalações de manutenção dos animais (distância de no mínimo 150 metros), evitando a atração de insetos, a proliferação de helmintos como fonte de doenças, além do odor e da liberação de gases e amônia (FERNANDES, 2012).

Outra problemática envolvida com as estratégias de manejo é a superpopulação animal. O sistema de criação intensiva utilizado pelos pecuaristas se caracteriza como uma das principais causas responsáveis pela superpopulação nos rebanhos. Os criadores veem na superlotação de animais uma forma de obter resultados rápidos quanto ao retorno econômico, sendo este um dos erros cometidos, especialmente por pequenos criadores. Nesse sistema, uma grande quantidade de animais

pasteja diariamente no mesmo local, defecando e depositando os ovos dos parasitos numa pequena área que é repastejada praticamente todos os dias ou com intervalos pequenos. Assim, é de se esperar que a reinfecção do rebanho aumente consideravelmente (SOTOMAIOR et al., 2009). A superpopulação de estábulos e pastagens favorece proporcionalmente a proliferação de parasitos no rebanho, causando sérios prejuízos aos animais e aos criadores e requerendo, consequentemente, mais cuidados (ALVES et al., 2013).

Além do manejo adequado dos animais da propriedade, há ainda a necessidade de cuidados diferenciados para animais recém-adquiridos. Esses animais devem passar pelo período de quarentena, em que são mantidos em uma instalação isolados dos demais animais, antes de serem inseridos ao rebanho. Essa medida é preventiva e consiste em uma série de avaliações para conhecer o estado sanitário do animal, servindo também como uma forma de adaptação gradual do animal ao ambiente, alimentação e manejo da propriedade (ALVES et al., 2013).

A ovinocaprinocultura desenvolve um papel importante na economia do país e também na subsistência de pequenos criadores. Entretanto, esses enfrentam um grande problema sanitário, a verminose, causada por helmintos gastrintestinais, responsáveis pelas maiores perdas econômicas em rebanhos (MOLENTO, 2004). Para combatê-la, alia-se um correto controle químico, utilizando vermífugos, a um manejo sanitário efetivo. Contudo, nem sempre este é realizado da maneira correta, sendo comum o uso indiscriminado de anti-helmínticos. O uso indiscriminado, aliado a um controle sanitário não eficaz, é responsável pela resistência contra antiparasitários, agente de um dos mais sérios problemas da cadeia produtiva animal (ALVES et al., 2013).

REFERÊNCIA

ALVES, D.P. et al. Levantamento dos principais parasitos de ocorrência em caprinos no Estado do Espírito Santo. **PUBVET – Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia**, Londrina, v. 7, n. 6, Ed. 229, Art. 1518, 2013.

ALVES, J. U.; CAVALCANTE, A. C. R.; SOUSA, F. B. **Sistema de Produção de Caprinos e Ovinos de Corte para o Nordeste Brasileiro**: Infraestrutura. Embrapa – Caprinos - Versão Eletrônica, 2005. Disponível em: <https://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br> Acesso em: 13 jun. 2016.

AZEVEDO, C. F. **Criação de caprinos e ovinos no Nordeste.** Natal, EMPARN (EMPARN. Boletim Técnico, n.12), 1982.

CALDAS, E.M.; SANTANA, A.F.; CAETANO, A.L.S. Estudo da ovinocaprinocultura na região Nordeste do Estado da Bahia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** v. 12, p. 1-96, 1989.

CAVALCANTE, A. C. R.; BARROS, N. N. **Sistema de Produção de Caprinos e Ovinos de Corte para o Nordeste Brasileiro: Apresentação**. Embrapa Caprinos - Versão Eletrônica, 2005. Disponível em: <https://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br> Acesso em: 13 jun. 2016.

COOP, R.L.; KYRIAZAKIS, I. Influence of host nutrition on the development and consequences of nematode parasitism in ruminants. **Trends in Parasitology**, v.17, p.325-30, 2001.

COSTA, F. S. M. **Dinâmica das infecções por helmintos gastrintestinais de bovinos na região do vale do Mucuri, MG.** 2007. 128 f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, 2007.

COSTA, V. M. M.; SIMÕES, S. V. D.; RIET-CORREA, F. Doenças parasitárias em ruminantes no semiárido brasileiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 7. p. 563-568, 2009.

COSTA, V. M. M.; SIMÕES, S. V. D.; CORREA, F. R. Controle das parasitoses gastrintestinais em ovinos e caprinos na região semiárida do Nordeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira,** v.31, ed.1, p.65-71, 2011.

CUNHA, E. A. et al. **Produção de ovinos para corte**. Ed. 2, Nova Odessa: Instituto de Zootecnia, 2007. 141p.

FERNANDES, M. A. M.; BARROS, C. S.; VILLALBA, V. **Limpeza e desinfecção de instalações - Parte I e II.** Disponível em: <http://www.farmpoint.com.br/>. Acesso em: 13 jul. 2016.

GUIMARÃES FILHO, C.; ATAIDE JÚNIOR, J. R. **Manejo Básico de Caprinos e Ovinos**. Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas – SEBRAE, p. 146, 2009.

LAGARES, A. F. B. F. **Parasitoses de Pequenos Ruminantes na Região da Cova da Beira**. 2008. 125 f. Dissertação (Mestrado), Universidade Técnica de Lisboa - Faculdade de Medicina Veterinária, 2008.

LIMA, A. C. **Helmintoses gastrintestinais em pequenos ruminantes**. 2011. 35 p. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, 2011.

MELO, A. C. F. L. **Caracterização do nematoide de ovinos, *Haemonchus contortus*, resistente e sensível a anti-helmínticos benzimidazóis, no estado do Ceará, Brasil.** 2005. 109f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária- Reprodução e Sanidade Animal) – Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2005.

MOLENTO, M. B. Resistência de helmintos em ovinos e caprinos. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 13, suplemento 1, n. 0, p. 82-86, 2004.

MOLENTO, M. B. et al. Alternativas para o controle de nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 80, n. 2, p. 253-263, 2013.

MONTEIRO, S. G. **Parasitologia Veterinária.** Livro didático - Rio Grande do Sul: Universidade Federal de Santa Maria, ed. 2, p. 274, 2007.

MORAES NETO, O. T. et al. **Manual de capacitação de agentes de desenvolvimento rural (ADRs) para a Caprinovinocultura.** João Pessoa: SEBRAE/PB, 2003. p. 114

NEVES, H. H.et al. Controle de verminoses gastrintestinais em caprinos utilizando preparados homeopáticos. **Revista Brasileira de Agroecologia**, v. 7, ed. 1, p. 145-151, 2012.

NICIURA, S. C. M. et al. **Investigação do manejo e do controle de verminose em criações de ovinos no Estado de São Paulo**. Embrapa – Comunicado Técnico 95, São Paulo, 2010.

OLIVEIRA, E. L.; ALBUQUERQUE, F. H. M. A. R. **Manejo Sanitário de Pequenos Ruminantes**. Sobral: Embrapa Caprinos e Ovinos – Documentos *Online* 77, p. 27, 2008.

PEIXOTO, P. V.; BARROS, C. S. L. A importância da necropsia em medicina veterinária. **Pesquisa Veterinária Brasileira,** v. 52, n. 5, p. 132-134, 1998.

PINHEIRO, R. R. et al. Aspectos epidemiológicos da caprinocultura cearense. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** V. 52, n. 5, p. 534-543, 2000.

POULIN, R. **Evolutionary ecology of parasites.** Princeton: Princeton University Press, 332p., 2007.

SAGRILO, E. et al. **Agricultura Familiar**: Manejo Sanitário. Embrapa – Sistemas de Produção – Versão Eletrônica, 2003. Disponível em: <http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/>. Acesso em: 13 maio 2016.

SILVA, J. C. S. **Estudos Biotecnológicos De Leite De Cabras e ambientes de produção**. 2010. 129 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Alagoas, 2010.

SOTOMAIOR, C. S. et al. **Parasitoses gastrintestinais dos ovinos e caprinos - Alternativas de controle**. Instituto Paranaense de Assistência Técnica e Extensão Rural – EMATER, p. 27-34, f. 36, 2009.

SOUZA, F. M. **Recuperação de larvas infectantes, carga parasitária e desempenho de cordeiros terminados em pastagens com distintos hábitos de crescimento**. 2013. 105 f. Dissertação (Mestrado), Universidade do Rio Grande do Sul, 2013.

TAYLOR, M. A.; COOP, R. L.; WALL, R. L. **Veterinary Parasitology**. Philadelphia: Willey-Blackwell, ed. 3, p. 600, 2007.

URQUHART, G. M. et al. **Parasitologia Veterinária.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., ed. 2, p. 262, 1998.

VIEIRA, L. S. Métodos alternativos de controle de nematoides gastrintestinais em caprinos e ovinos. **Tecnologia & Ciência Agropecuária**. João Pessoa, v. 2, n. 2, p. 49-56, jun., 2008.

CAPÍTULO 3

RESISTÊNCIA PARASITÁRIA

Mirna Samara Dié Alves
Tallysson Nogueira Barbosa

1 INTRODUÇÃO

A importância socioeconômica da ovinocaprinocultura para a pecuária brasileira é evidente, principalmente no que diz respeito aos pequenos produtores, e tornou-se de grande importância para a sustentabilidade familiar, com ênfase na região Nordeste do Brasil (FIGUERIEDO FILHO et al., 2012). Entretanto, a maior limitação encontrada para o seu desenvolvimento são as helmintoses, doenças parasitárias causadas por nematoides gastrintestinais.

Tais doenças são a principal causa de perdas econômicas e o maior problema sanitário para a criação de caprinos, principalmente devido aos custos com a prevenção e os tratamentos, ao atraso no crescimento dos animais, ao comprometimento produtivo, a alterações nas taxas de fertilidade e à mortalidade (NEVES et al., 2012). Os principais nematoides gastrintestinais encontrados são representados pelos gêneros *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Strongyloides*, *Oesophagostomum*, *Cooperia*, *Bunostomum*, *Trichuris* e *Skrjabinema* (LIMA, 2010), sendo os quatro primeiros os de maior frequência e importância econômica.

A principal forma de controle tem sido quase que exclusivamente o uso repetitivo de medicamentos anti-helmínticos (KAMARAJ et al., 2010) pertencentes a diversos grupos químicos, tais como benzimidazóis, imidatiazóis, salicilanilidas e lactonas macrocíclicas, os quais possuem mecanismos com amplo espectro de ação. A falta

de conhecimento biológico e epidemiológico sobre os parasitas, por parte dos produtores, levou à utilização indiscriminada, repetitiva e descontrolada desses anti-helmínticos – que ainda é evidenciada nos dias atuais –, elevando o seu valor no mercado e promovendo resultados abaixo do esperado, provavelmente como consequência do rápido desenvolvimento do processo conhecido como resistência parasitária (CARVALHO et al., 2011). O desenvolvimento da resistência vem aumentando significativamente as dificuldades no controle das helmintoses e gerando um cenário de acúmulo de perdas e quedas de produção para a ovinocaprinocultura.

2 GRUPOS QUÍMICOS DE ANTI-HELMÍNTICOS

2.1 Benzimidazóis

Os benzimidazóis são o maior grupo químico utilizado no tratamento de doenças parasitárias em animais domésticos. Esses anti-helmínticos são eficazes contra nematoides gastrintestinais, tanto nos estágios imaturos em desenvolvimento quanto nos organismos adultos, apresentando ação ovicida devido à sua capacidade de inibição da polimerização de microtúbulos (COELHO, 2010). Os principais e mais eficazes anti-helmínticos do grupo dos benzimidazóis são o albendazol, fenbendazol e oxbendazol, devido à sua metabolização mais lenta (LIMA, 2010).

O mecanismo de ação dos benzimidazóis vem sendo discutido desde 1975. Os estudos propõem que a ação desse grupo é consequência da sua capacidade de ligação com a β-tubulina, que é uma das subunidades proteicas formadoras dos microtúbulos. Tais estruturas celulares necessitam de um ambiente equilibrado (KÖEHLER, 2001) para sua constituição e a ligação droga/β-tubulina evita a dimerização com a α-tubulina, consequentemente, impedindo a polimerização dos microtúbulos, o que gera a perda de função em várias partes da célula

(MOLENTO et al., 2004). Outra rota de ação dos benzimidazóis no controle parasitário é a inibição da enzima fumarato redutase, que atua no metabolismo energético mitocondrial, comprometendo os mecanismos de produção de energia do parasito (LANUSSE, 1996).

2.2 Imidatiazóis

Os imidatiazóis fazem parte do grupo de antiparasitários que atuam no sistema nervoso do parasita, agindo de forma similar aos agonistas acetilcolínicos (ou colinérgicos), causando paralisia espástica nos nematoides, além de contração muscular estável. A ação desse grupo ocorre devido à presença de receptores nicotínicos sinápticos e extra-sinápticos de acetilcolina na superfície da musculatura somática dos nematoides (MELO & BEVILAQUA, 2002).

O mecanismo de ação detalhado dessas drogas não foi ainda esclarecido, visto que as características bioquímicas dos receptores nicotínicos de nematoides ainda não foram descobertas; porém, as características de sequências das subunidades e do perfil farmacológico são semelhantes às dos vertebrados, o que seria um indicativo do funcionamento destes como canais iônicos controlados por receptores (KÖHLER, 2001). Os principais representantes desse grupo são o tetramisol e o levamisol. Ambos os compostos apresentam ação em larvas e nematoides adultos, porém são ineficazes contra larvas em hipobiose (MELO & BEVILAQUA, 2002). Tais fármacos possuem ainda amplo espectro de ação e rápida absorção e, apesar de apresentarem um índice terapêutico relativamente baixo, são considerados bons fármacos para controle parasitário (BEZERRA, 2014).

2.3 Lactonas macrocíclicas

As lactonas macrocíclicas são constituídas por derivados químicos de micro-organismos do solo que possuem amplo espectro e alta eficiência contra nematoides. Apresentam atividade contra adultos, larvas hipobióticas e estágios imaturos, causando paralisia e supressão reprodutiva dos parasitos (LIMA, 2010). Essas lactonas possuem dois grandes subgrupos: avermectinas e milbemicinas. No primeiro subgrupo estão incluídas a ivermectina e a doramectina, enquanto no segundo participam a milbemicina e a moxidectina (COELHO, 2010).

As avermectinas são antibióticos de amplo espectro utilizados contra nematoides cardíacos, respiratórios e gastrintestinais em animais e também contra a oncocercose em humanos (MARTIN, 1997). A ação das lactonas macrocíclicas ocasiona paralisia flácida da musculatura somática dos nematoides e bloqueia o bombeamento faringeal, impedindo que esses parasitas se alimentem. Assim, sugere-se que a ação anti-helmíntica seja ocasionada pela interrupção da ingestão de alimentos, sem deixar de considerar a importância terapêutica da ação sobre a musculatura somática (MELO & BEVILAQUA, 2002).

O sítio de ação desse grupo de anti-helmínticos em invertebrados são os canais de cloro com receptor de glutamato. Um aspecto do efeito seletivo seria relacionado a essa ação em canais específicos de invertebrados. Estudos sugerem a presença de canais de cloro com receptor de glutamato sensíveis a milbemicina D, o que oferece uma explicação quanto ao efeito desse fármaco na faringe dos nematoides (MARTIN, 1997).

A ivermectina atua nesses canais de cloro como agonista do glutamato, aumentando a ativação do receptor e, consequentemente, a abertura do canal de cloro. Em baixas concentrações, a ivermectina amplifica o efeito do transmissor natural – o glutamato; mas em altas concentrações, o fármaco se liga alostericamente ao receptor,

ocasionando a abertura direta e irreversível do canal, o que por fim leva a uma hiperpolarização da membrana celular e paralisia muscular (LESPINE et al., 2012). As lactonas macrocíclicas podem ainda ter efeito em outros canais de cloro, como nos canais com receptor para o ácido γ-amino-butírico (GABA) e nos canais de cloro com receptor de dopamina (LESPINE et al., 2012).

2.4 Salicilanilidas

O grupo das salicilanilidas é formado por compostos lipofílicos que atuam no transporte de prótons através das membranas, principalmente na membrana mitocondrial interna. Além disso, possuem atuação por maior tempo devido à sua força de ligação a proteínas plasmáticas (MELO & BEVILAQUA, 2002).

Os principais representantes são a rafoxanida, a oxiclozanida e o closantel, sendo todos estes trematodicidas e com mecanismo de atuação relacionado ao desacoplamento da fosforilação oxidativa, o que leva a um desequilíbrio nos mecanismos de produção de energia do parasito. Essas substâncias lipofílicas, capazes de carrear prótons, podem ser transportadas através da membrana interna das mitocôndrias. Como consequência, ocorre uma interferência no gradiente de prótons, levando ao desacoplamento da fosforilação oxidativa de modo que a produção de trifosfato de adenosina (ATP) e o processo de oxidação não estejam mais ligados (MARTIN, 1997).

3 RESISTÊNCIA AOS GRUPOS QUÍMICOS DE ANTI-HELMÍNTICOS

A resistência é um processo de alteração de sensibilidade a um determinado fármaco pelo aparecimento de modificações genéticas

herdáveis (LIMA, 2010). A utilização de um químico antiparasitário pode ocasionar um processo de seleção natural em uma população de parasitas. Dependendo da espécie do nematoide, da pressão seletiva exercida pelo fármaco e da técnica de manejo aplicada aos animais (BEZERRA, 2014), os parasitas sobreviventes às exposições ao anti-helmíntico podem apresentar resistência a este e transferir essa resistência para a geração seguinte.

Do ponto de vista genético, a resistência é caracterizada por três aspectos principais: estabelecimento, desenvolvimento e dispersão. Porém, as espécies de nematoides não apresentam a mesma susceptibilidade ao desenvolvimento, visto que existem aspectos que atuam em conjunto, como a pressão seletiva da droga administrada, a diversidade genética e o tamanho da população dos parasitas. Nesse contexto, a espécie de nematoide gastrintestinal *H. contortus*, por exemplo, apresenta populações elevadas em razão da capacidade de ovipostura das fêmeas, tendo como consequência um alto nível de resistência associado (MELO & BEVILAQUA, 2005).

A resistência a anti-helmínticos é definida como a diminuição da eficácia de um medicamento contra uma população parasitária que costumava apresentar susceptibilidade à droga (FLEMING et al., 2006). O mecanismo que causa esse processo varia de acordo com as espécies de nematoides e os grupos de drogas administradas. Tais mecanismos podem ser específicos (associados à ação do anti-helmíntico) ou inespecíficos (associados a alterações no receptor do fármaco ou na modulação de sua concentração) (MELO & BEVILAQUA, 2005).

Entre os aspectos mais importantes para o desenvolvimento da resistência, destaca-se a necessidade de: (1) uma estrutura populacional que permita, de maneira consistente, a disseminação dos genes de resistência e (2) rápidas taxas de modificações nas sequências nucleotídicas, em conjunto com uma grande população. Tais aspectos levam a uma alta

diversidade genética dentro do grupo e facilitam o desenvolvimento da resistência (FLEMING et al., 2006).

3.1 Benzimidazóis

O mecanismo descrito de resistência aos benzimidazóis está relacionado a alterações que levam a modificações na tubulina. Assim, os parasitos resistentes caracterizam-se pela diminuição dos sítios de afinidade à droga nas subunidades proteicas dos microtúbulos (GILLEARD, 2006). No que diz respeito à resistência nesse grupo, um experimento utilizando sondas de *Southern blot* contendo o Ácido Desoxirribonucleico Complementar (cDNA) do isotipo-1 da β-tubulina resultou na primeira evidência de seleção do gene da β-tubulina em *H. contortus*, envolvido com a resistência. O experimento demonstrou que havia uma redução no número de fragmentos hibridizados em populações resistentes quando comparadas a populações susceptíveis (LUBEGA et al., 1994)

No processo de resistência a esse grupo químico, bem estabelecido nos tricostrongilídeos, foram descobertas variações na sequência do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) que afetam somente uma base na sequência do genoma; tais variações são conhecidas como Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) (GHISI; KAMINSKY; MÄSER, 2007). O primeiro SNP com atuação direta no desenvolvimento da resistência a ser detectado encontra-se na posição do gene da β-tubulina correspondente ao aminoácido 200 da proteína, sendo esse SNP caracterizado pela modificação de timina para adenina, gerando no processo de tradução a adição de uma tirosina em lugar da fenilalanina, resíduo 200 da estrutura primária da β-tubulina (KWA; VEENSTRA; ROOS, 1994). Apesar de outros polimorfismos terem sido posteriormente descritos, a mutação nessa posição, também chamada F200Y, é considerada o marcador molecular predominante no processo de resistência aos benzimidazóis (VON SAMSON-HIMMELSTJERNA et al., 2007).

Outro SNP descoberto caracteriza-se por uma alteração na posição 167 do gene da β-tubulina, também conhecida como F167Y, que se caracteriza pela transversão da timina pela adenina na sequência do gene resultando na substituição da fenilalanina pela tirosina ou pela histidina na proteína β-tubulina (PRICHARD, 2001; SILVESTRE; CABARET, 2002; VON SAMSON-HIMMELSTJERNA et al., 2007). Silvestre e Cabaret (2002) descreveram que a presença da mutação F167Y só ocorreu em populações sem a mutação F200Y. Estudos realizados permitem concluir que ambas as mutações podem conferir resistência e que tanto o isotipo-1 quanto o isotipo-2 da β-tubulina estão ligados ao processo de resistência aos benzimidazóis (PRICHARD, 2001; SILVESTRE; CABARET, 2002; VON SAMSON-HIMMELSTJERNA et al., 2007).

Foi também encontrada uma alteração na posição 198 do gene da β-tubulina, caracterizada por uma transição da adenina para citosina que resulta numa mudança na tradução, levando à adição do aminoácido alanina em lugar do glutamato na estrutura primária da β-tubulina, em uma posição na proteína que é correspondente a essa mutação no gene. A descoberta desse SNP a partir de uma pesquisa realizada em isolados resistentes de *H. contortus*, provenientes da África do Sul e da Austrália, revelou ainda que 90% das sequências do gene da β-tubulina dos isolados resistentes, sem a mutação F200Y, apresentavam a mutação na posição 198 do gene, também conhecida como E198A (GHISI; KAMINSKY; MÄSER, 2007). Portanto, da mesma forma que foi observado para a mutação F167Y, a mutação E198A apenas ocorreu em isolados que apresentaram o gene selvagem para o códon correspondente ao aminoácido 200 da proteína β-tubulina.

A primeira evidência de resistência de nematoides ao grupo dos benzimidazóis foi publicada em 1964 e foi observada em ovelhas (KAPLAN, 2004). A partir desse primeiro registro, um número crescente de estudos tem demonstrado o desenvolvimento da resistência

aos benzimidazóis. Em países como Alemanha, França, Bélgica, Índia, Brasil, Austrália, Malásia, Holanda e Nova Zelândia, já foi constatada a existência de *H. contortus* resistentes a esses fármacos (JABBAR et a*l*., 2006). No que diz respeito ao estudo dos SNPs, outras pesquisas foram realizadas, em vários países, a fim de caracterizar a presença desses SNPs de resistência nas populações parasitárias. Nos Estados Unidos, um estudo foi realizado com dez populações do gênero *Haemonchus*. Destas, nove foram identificadas como populações de *Haemonchus placei* e uma como sendo de *H. contortus*. Para a população de *H. contortus,* 32 vermes foram analisados e os resultados demonstraram que 29 dos 32 possuíam a mutação F200Y e 2 dos 32 a mutação F167Y de resistência aos benzimidazóis (CHAUDHRY et al., 2014).

No Reino Unido, a mutação F167Y foi encontrada em seis das sete populações de *H. contortus* estudadas, originárias de seis diferentes fazendas, tendo sido a frequência dessa mutação similar à frequência da mutação F200Y (REDMAN et al., 2015). Na região norte da Índia, a mutação F200Y também foi detectada em *H. contortus* a partir de PCR alelo-específico (CHANDRA et al., 2014). Estudos demonstraram ainda evidência da disseminação da mutação E198A de uma origem única para vários locais no sul da Índia (CHAUDHRY et al., 2015).

No México, um estudo realizado com populações de *Haemonchus* spp. obtidas de nove fazendas, detectou a presença da mutação F200Y a partir de PCR alelo-específico, não tendo sido detectadas as mutações F167Y e E198A em nenhuma das populações estudadas (ENCALADA-MENA et al., 2014).

No Brasil, em um estudo realizado com isolados de *H. contortus* de diferentes regiões do país, todos os espécimes avaliados apresentaram SNPs associados à resistência aos benzimidazóis. Os marcadores foram observados mais frequentemente em isolados provenientes de fazendas com longo histórico de uso de benzimidazóis. Foram encontradas apenas as mutações F167Y e F200Y, as quais não foram detectadas dentro

de uma mesma sequência de DNA ou cromossomo; porém, um dos isolados apresentou caráter heterozigoto (F167Y/F200Y) (BRASIL et al., 2012), o que pode levar à mudança na ideia de que a mutação F167Y só aconteceria nos parasitas de genótipo selvagem, como descrito anteriormente.

Outra pesquisa, realizada no Estado do Ceará com seis populações de *H. contortus*, revelou, a partir do uso de PCR em tempo real para a detecção dos SNPs de resistência, uma alta frequência dos alelos de resistência F200Y e F167Y; não houve registro do SNP E198A (SANTOS et al., 2014).

Considerando todas as evidências de polimorfismo associado à resistência parasitária aos benzimidazóis, fica clara a importância da continuidade dos estudos para entendimento do papel dos SNPs no processo de resistência, sem deixar de considerar que há outros mecanismos relacionados com tal processo. Esses mecanismos também precisam ser avaliados cientificamente para o melhor entendimento dos processos de resistência ao grupo dos benzimidazóis.

3.2 Imidatiazóis

No grupo dos imidatiazóis, estudos são necessários para que se possa entender o mecanismo da resistência, principalmente contra o levamisol (MOLENTO et al., 2013). Em estudos desenvolvidos em laboratório, utilizando o modelo *Caenorhabditis elegans*, vários genes relacionados com o processo de resistência foram detectados; porém, o mecanismo de desenvolvimento da resistência clínica em outros nematoides ainda é pouco entendido e acredita-se que pode envolver diferentes genes e mecanismos de expressão e resistência, em relação àqueles encontrados em *C. elegans* (KOTZE et al., 2014).

Os estudos, no entanto, indicam que a resistência a esse grupo de fármacos pode estar ligada à alteração farmacológica dos receptores nicotínicos para acetilcolina (nAChRs) (SANGSTER, 1999). Esses receptores são formados por cinco subunidades polipeptídicas que, agregadas, constituem um canal iônico transmembranar pentamérico, o qual é aberto por interação do receptor com um ligante e, assim, permite a passagem de íons levando a uma resposta fisiológica (KOTZE et al., 2014). As subunidades dos receptores nAChRs podem ser de dois tipos: subunidades α com duas cisteínas vicinais ou subunidades não-α sem as cisteínas (MARTIN et al., 2012). Em *C. elegans*, o receptor do levamisol é formado por cinco subunidades, cada uma com cerca de 500 aminoácidos de comprimento e quatro regiões transmembrana, sendo eles: LEV-8, UNC-38, UNC-63 (subunidades α), UNC-29 e LEV-1 (subunidades não-α). (BOULIN et al., 2008).

Genes ortólogos aos genes codificantes de LEV-1, UNC-29, UNC-38 e UNC-63 de *C. elegans* foram encontrados em algumas espécies de tricostrongilídeos, dentre as quais estão *Trichostrongylus colubriformis* e *H. contortus* (NEVEU et al., 2010). Nesses parasitas, a subunidade LEV-1 apresenta-se sem um peptídeo de sinal (NEVEU et al., 2010), sugerindo que essa subunidade pode não fazer parte da estrutura e construção do receptor AChR (MARTIN et al., 2012).

Estudos identificaram ainda em *H. contortus* outra subunidade bem conservada do receptor AChR, a ACR-8 (FAUVIN et al., 2010), a qual é mais similar à subunidade ACR-8 de *C.* elegans, mas apresenta aminoácidos em comum com LEV-8, levando a acreditar que seria o homólogo mais próximo ao LEV-8 de *C. elegans* (BOULIN et al., 2011). O receptor colinérgico ativado pelo levamisol (L-AChR) em *H. contortus* é descrito então como sendo composto por quatro subunidades diferentes (ACR-8, UNC-29, UNC-38 e UNC-63), das quais uma será repetida para que haja a formação do receptor pentamérico em *H. contortus* (BOULIN et al., 2011). Diferentes combinações dessas

subunidades levam à formação de receptores com diferentes características farmacológicas (KOTZE et al., 2014).

Estudos revelaram que em *H. contortus*, o gene que codifica a subunidade UNC29 passou por duplicações, levando à geração de quatro genes semelhantes: *Hco-unc*-29.1, *Hco-unc*-29.2, *Hco-unc*-29.3 e *Hco-unc*-29.4. Tais constatações fortalecem a ideia de que o receptor colinérgico pode ser diferente do que o observado em *C. elegans* e outras espécies. Além disso, é possível que cada um desses genes derivados codifique proteína com funcionamento diferente, o que levaria a variados níveis de sensibilidade ao levamisol (WOLSTENHOLME, 2011).

Foram identificadas ainda duas variantes do gene *unc-63* de *H. contortus,* que levariam à formação de duas subunidades diferentes UNC-63a e UNC-63b (NEVEU et al., 2010) e duas variantes do gene *acr-8* de *H. contortus,* que originariam as subunidades ACR-8a e ACR-8b (FOULIN et al., 2010).

As subunidades ACR-8, UNC-29.1, UNC-38 e UNC-63a foram utilizadas para reconstituir o receptor colinérgico sensível a levamisol no sistema de expressão em oócitos de *Xenopus* sp., comprovando sua participação e importância no processo de construção desses receptores e, consequentemente, sua possível importância no processo de resistência (BOULIN et al., 2011). Além disso, o padrão de expressão gênica dessas subunidades é altamente complexo, e a redução na expressão desses genes pode estar associada à resistência ao levamisol (SARAI et al., 2013).

Outro aspecto que tem sido estudado e pode estar relacionado ao processo de resistência é a expressão de formas truncadas, a partir dos genes *unc-63* e *acr-8*, em isolados resistentes de *H. contortus* (SARAI et al., 2013). Estudos descreveram a presença de uma isoforma truncada de UNC-63, chamada de UNC-63b em isolados resistentes de *H. contortus*, *T. colubriformis* e *Trichostrongylus circumcincta* (NEVEU et al., 2010). Tal isoforma truncada foi posteriormente descrita como capaz de inibir

os níveis normais de expressão de L-AChR em *H. contortus,* levando à indução da resistência (BOULIN et al., 2011).

Estudos descreveram ainda a redução na expressão dos níveis de UNC-63a (subunidade não-truncada e presente no receptor sensível a levamisol) e dos quatro parálogos de UNC-29 em isolados resistentes de *H. contortus* (SARAI et al., 2013). A expressão reduzida de algumas subunidades do receptor e também de proteínas auxiliares foi demonstrada em larvas resistentes de *H. contortus* (SARAI et al., 2014).

Portanto, acredita-se que a resistência a esse grupo de fármacos está associada a múltiplos processos envolvendo as subunidades ACR-8, UNC-29, UNC-38 e UNC-63 do receptor L-AChR (WOLSTENHOLME, 2011; MOLENTO et al., 2013; KOTZE et al., 2014).

A resistência aos imidatiazóis poderia também estar ligada a mutações em genes que não codificam componentes estruturais do próprio receptor, mas outros componentes essenciais à sua formação (SARAI et al., 2013; SARAI et al., 2014). São exemplos os genes que codificam as proteínas auxiliares do processamento de subunidades do receptor de levamisol UNC-50, UNC-70 e RIC-3, essenciais na formação do receptor, os quais após mutações levaram à resistência ao levamisol em *C. elegans* (MARTIN & ROBERTSON, 2007).

Portanto, sugere-se que há múltiplos mecanismos – específicos e inespecíficos – de resistência dentro de uma mesma população, que levam a diferentes níveis de resistência a uma determinada droga (SARAI et al., 2013; KOTZE et al., 2014; SARAI et al., 2014). A complexidade farmacológica dos receptores e de sua expressão associada a mecanismos inespecíficos de desenvolvimento da resistência leva a crer que o processo de resistência, para esse grupo de drogas, é poligênico e variável entre diferentes organismos (SARAI et al., 2013).

3.3 Lactonas macrocíclicas

As lactonas macrocíclicas (LMs) têm como alvos biológicos principais os canais de cloro com receptores de glutamato, que são expressos principalmente nas células musculares – em especial no músculo faringeal – e neurônios dos nematoides e de alguns ectoparasitas. As drogas desse grupo se ligam aos receptores, causando a abertura desses canais e induzindo à hiperpolarização que levará, finalmente, à paralisia flácida (KOTZE et al., 2014).

Há poucas evidências que apontem para a presença de uma alteração genética significante nos canais de cloro com receptores de glutamato para explicar por completo o desenvolvimento da resistência às LMs (LESPINE et al., 2012). Dessa forma, os mecanismos de resistência relatados estão mais associados à mudança fisiológica nos sítios de ligação das drogas desse grupo, presentes no músculo faringeal, principalmente no que diz respeito à ivermectina (COELHO, 2010).

Os mecanismos que levam à alteração fisiológica estão diretamente relacionados aos canais de cloro (importantes para a bomba faríngea envolvida na resistência), à β-tubulina e às glicoproteínas de permeabilidade (P-gps), ocasionando a resistência em tricostrongilídeos, como *H. contortus* e *T. colubriformis* (MOLENTO et al., 2013). Entre esses mecanismos, o que apresenta maiores implicações no desenvolvimento de resistência às LMs são as alterações nos níveis de expressão e na especificidade a drogas dos transportadores da superfamília ABC, entre os quais estão as P-glicoproteínas, também conhecidas como glicoproteínas de permeabilidade (LESPINE et al., 2012). As LMs são conhecidas pela capacidade de interferir no transporte mediado por P-gps, lentificando o processo de transporte e, ainda, impedindo a ligação de outras substâncias a serem transportadas (LESPINE et al., 2012).

Estudos apontam que a eliminação das LMs por via fecal em conjunto com a ação das P-gps tem como consequência mais importante a

limitação do nível sistêmico da ivermectina e da duração da exposição do animal à droga, o que resulta na diminuição da eficácia do medicamento (LESPINE et al., 2012). Por apresentarem mecanismos não específicos de resistência, tais transportadores podem ocasionar uma resistência cruzada pela modulação de diferentes drogas nos seus alvos, comprometendo a eficiência de vários grupos de drogas ao mesmo tempo (LESPINE et al., 2012).

Quanto a alterações genéticas, as mais estudadas e conhecidas para esse grupo de fármacos são as mutações ocorridas no gene *GluClα3* (KOTZE et al., 2014). A importância desse gene foi comprovada pelo estudo da mutação do gene na posição que codifica a leucina 256 do domínio N-terminal (L256). Foi avaliada em células transfectadas (células da linhagem COS-7) a interação da ivermectina com os canais de cloro contendo receptores de glutamato que apresentavam a substituição de L256 por diversos resíduos de aminoácidos aromáticos, devido a alterações no gene mutante *GluClα3B* de *H. contortus* (McCAVERA, et al., 2009). Houve uma redução na ligação da ivermectina às membranas de células transfectadas com o gene mutante, no entanto não foi demonstrada nenhuma mutação na posição 256 em isolados de *H. contortus*, deixando uma dúvida quanto à influência de tal mutação no cenário real (McCAVERA et al., 2009).

Diante de todas essas evidências, sugere-se que a resistência às LMs em nematoides seja causada por mecanismos poligênicos. Esses mecanismos podem estar ligados a frequências alélicas de genes que codificam os alvos da droga ou a alterações nos níveis de expressão gênica (LESPINE et al., 2012). Além disso, é claro, deve-se considerar os outros mecanismos não específicos já citados.

3.4 Salicilanilidas

O grupo das salicilanilidas é representado, no que diz respeito ao controle de helmintos de importância para a caprinocultura, principalmente pelo closantel, um anti-helmíntico de curto espectro de ação. Esse composto passou a ser extremamente usado para o controle de *H. contortus* após as primeiras evidências de resistência a outros grupos de anti-helmínticos (PRICHARD, 1994). No entanto, estudos têm documentado a existência de populações de *H. contortus* resistentes ao closantel na África do Sul, Austrália e no Brasil – entre outros países (KAPLAN; VIDYASHANKAR, 2012).

Diferentemente dos outros grupos de anti-helmínticos, o mecanismo de desenvolvimento da resistência a esse grupo de fármacos em *H. contortus* é desconhecido e pouco discutido (KÖHLER, 2001). É importante entender que a maior aplicação das salicilanilidas é feita para o controle da *Fasciola hepatica*. A extensão do uso dessas drogas em *H. contortus* é possível, principalmente, pelo fato de esse parasita ingerir sangue e também graças à alta e forte ligação do closantel (e outros anti-helmínticos do grupo) às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina (ROTHWELL; SANGSTER, 1997). Tais aspectos aumentam a meia-vida e a eficácia da droga contra esses parasitas de pequenos ruminantes (MARTIN, 1997; KÖHLER, 2001)

Alguns estudos sugerem que o gene da glutationa S-transferase estaria envolvido no desenvolvimento de resistência ao closantel e à rafoxanida em *F. hepatica* (JAMES; HUDSON; DAVEY, 2009).

As enzimas glutationa S-transferases (GSTs) são uma família de proteínas multifuncionais envolvidas no processo de detoxificação de substâncias exógenas e endógenas, derivadas de compostos tóxicos. Essas reações, bem como as reações de conjugação, estão entre os possíveis mecanismos pelos quais ocorre o desenvolvimento de resistência a um composto (MILLER; HOWELL; BORAY, 1994).

As GSTs seriam responsáveis pela mediação da conjugação de grupos funcionais reativos – expostos pela ação das enzimas do citocromo P450 – com a glutationa, o ácido glicurônico ou a glicose, para que estes sejam metabolizados e eliminados pela bomba conjugada de glutationa (CVILINK; LAMKA; SKÁLOVÁ, 2009). Essa reação de conjugação de moléculas com compostos estranhos ocasiona a diminuição da toxicidade do composto e o torna mais hidrofílico, facilitando assim sua remoção (JAMES; HUDSON; DAVEY, 2009).

Algumas pesquisas mostram que essas enzimas têm participação nas reações de conjugação que ocorrem nos helmintos e reportam ainda à metabolização de anti-helmínticos por elas, revelando sua importância no metabolismo dos anti-helmínticos e seu possível envolvimento no desenvolvimento da resistência às salicilanilidas (JAMES; HUDSON; DAVEY, 2009).

Um estudo avaliando GSTs em *F. hepatica* revelou uma diminuição na atividade das GSTs associada com o aumento da resistência ao closantel e rafoxanida, mas não está claro ainda qual mecanismo envolve essas enzimas no desenvolvimento da resistência (MILLER; HOWELL; BORAY, 1994).

Uma pesquisa revelou que em *H. contortus* houve um aumento da atividade de GST em isolados resistentes ao composto cambendazol, mas a significância desse evento para o desenvolvimento da resistência não foi determinada (KAWALEK; REW; HEAVNER, 1984). Outro estudo demonstrou que a administração de um inibidor da síntese de glutationa aumentou a sensibilidade de isolados de *H. contortus* resistentes ao tiabendazol, sugerindo a possível participação dessa substância nos mecanismos de resistência (KERBOEUF; AYCARDI, 1999).

Apesar da contribuição desses estudos, não há dados sobre a participação das GSTs nos mecanismos de resistência às salicilanilidas em *H. contortus*; no entanto, esses estudos levam a acreditar que essas enzimas

possam realmente ter influência significativa no desenvolvimento da resistência a esse grupo de anti-helmínticos.

4 TESTES PARA DETECÇÃO DA RESISTÊNCIA

Com o surgimento da resistência aos anti-helmínticos, foram desenvolvidas metodologias para sua detecção, auxiliando na escolha de estratégias de controle (FORTES; MOLENTO, 2013). Os testes empregados para detecção de resistência podem ser *in vivo* e *in vitro*. Os test es *in vivo* são mais difundidos, porém apresentam um baixo nível de eficácia devido à interferência do organismo animal (CRAVEN et al., 1999). Contudo, testes *in vivo* permitem avaliações das características farmacológicas fundamentais, como a farmacodinâmica da droga, a relação estabelecida entre o parasito/hospedeiro e o mecanismo de ação pelo qual a droga desempenha sua atividade no indivíduo (MELO, 2005).

Um dos testes *in vivo* utilizado é o teste da redução de contagem de ovos nas fezes, que se caracteriza por sua praticidade e rapidez; além disso, outro fator que justifica sua escolha é o fato de permitir a avaliação de qualquer anti-helmíntico (OLIVEIRA, 2003). No entanto, o número de ovos encontrados não representa a mesma quantidade de adultos parasitando o indivíduo, visto que pode ocorrer a presença de machos e fêmeas estéreis (UENO; GUTIERRES, 1983). Outro teste utilizado é o teste controlado, que oferece uma alta margem de confiabilidade na avaliação do índice de eficácia de anti-helmínticos (RODRIGUES et al., 2007). Contudo, um dos principais entraves para a adoção dessa técnica está em seu elevado custo, o que diminui sua acessibilidade.

Os testes *in vitro* são caracterizados por detectar a eficiência de um grupo variável de drogas, pela rapidez, praticidade e por serem economicamente viáveis (FORTES & MOLENTO, 2013). Têm como vantagem principal a capacidade de evitar a interferência do hospe-

deiro (CHAGAS; NICIURA; MOLENTO, 2011). Dentro do grupo dos testes *in vitro* têm-se o teste de eclosão de ovos (TEO), o teste de desenvolvimento larval (TDL), o teste de migração larval (TML) e as análises moleculares como os mais utilizados nas avaliações para atestar a presença de populações de helmintos com resistência aos fármacos (CHAGAS; NICIURA; MOLENTO, 2011).

O TEO se baseia na interação direta do anti-helmíntico com os ovos, a partir do qual pode-se observar a eficiência do fármaco em impedir o desenvolvimento embrionário do parasita (COSTA et al., 2002), sendo utilizado exclusivamente para testar grupos de anti-helmínticos com características ovicidas. O TDL é mais vantajoso, quando comparado ao TEO, por permitir a análise de grupos de anti-helmínticos que apresentam um amplo espectro de ação, por permitir a avaliação de drogas com atuação em diferentes estágios do desenvolvimento e com diferentes mecanismos de ação (HUBERT; KERBOEUF, 1992). O TML foi desenvolvido para analisar a eficácia de fármacos que interferem na locomoção do nematoide, por meio da paralisia que a droga ocasiona na musculatura somática, permitindo a avaliação da capacidade migratória das larvas de terceiro estágio (BORGES, 2014).

As análises moleculares oferecem características mais vantajosas em relação aos demais testes, apresentando especificidade, sensibilidade (mesmo com quantidades reduzidas de material genético) e permitindo a identificação de espécies parasitárias (MELO; BEVILAQUA, 2005). Estudos envolvendo análises moleculares, principalmente em pesquisas de SNPs de resistência, estão sendo desenvolvidos em todas as partes do mundo, possibilitando avanços significativos para a compreensão do mecanismo de resistência em helmintos.

A ciência vem trabalhando no desenvolvimento de técnicas que apresentem alternativas aos métodos convencionais de controle da resistência parasitária. Pesquisas sobre o potencial de ação de óleos essenciais, como também sobre o uso de técnicas de fitoterapia, estão

avançando como alternativas no controle de parasitas gastrintestinais de pequenos ruminantes (CHAGAS et al., 2008), assim como a busca por métodos de controle biológico, destacando-se o uso de fungos nematófagos (AMARANTE, 2004).

REFERÊNCIAS

AMARANTE, A.F.T. Controle integrado de helmintos de bovinos e ovinos. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.13, supl. 1, p. 68-71, 2004.

BEZERRA, A. C. D. S. **Caracterização da resistência a anti-helmínticos e análise molecular de populações de *Haemonchus contortus* frente aos benzimidazóis no município de Mossoró-RN.** 2014. 97p. Tese (Doutorado em Ciência Animal). UFERSA, Mossoró. 2014.

BORGES, D. G. L. **Testes *in vitro* com extratos de plantas coletadas no pantanal Sul-Mato-Grossense sobre *Haemonchus placei* (Nematoda: Trichostrongylidae).** 2014. 49f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2014.

BOULIN, T. et al. Functional reconstitution of *Haemonchus contortus* acetylcholine receptors in *Xenopus* oocytes provides mechanistic insights into levamisole resistance. **British Journal of Pharmacology**, v. 164, n. 5, p. 1421–1432, 2011.

BOULIN, T. et al. Eight genes are required for functional reconstitution of the *Caenorhabditis elegans* levamisole-sensitive acetylcholine receptor. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 47, p. 18590–18595, 2008.

BRASIL, B. S. A. F. et al. Genetic diversity patterns of *Haemonchus placei* and *Haemonchus contortus* populations isolated from domestic ruminants in Brazil. **International Journal for Parasitology**, v. 42, n. 5, p. 469-479, 2012.

CARVALHO, C. D. et al. Infecção parasitária e perfil sanitário de plantel caprino em área urbana de Sergipe. **Scientia Plena**, v. 7, n. 3, 2011.

CHAGAS, A.C.S. et al. Anthelmintic efficacy of neem (*Azadirachta indica* A. Juss) and the homeopathic product Fator Vermes® in Morada Nova sheep. **Veterinary Parasitology,** v. 151, p. 68-73, 2008.

CHAGAS, A. C. S.; NICIURA, S. C. M.; MOLENTO, M. B. Manual Prático: metodologias de diagnóstico da resistência e de detecção de substâncias ativas em parasitas de ruminantes. **Embrapa Informação Tecnológica**, Brasília, DF. 153p. 2011.

CHANDRA, S. et al. Molecular diagnosis of benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* in sheep from different geographic regions of North India. **Veterinary World**, v. 7, n. 5, p. 337–341, 2014.

CHAUDHRY, U. et al. The presence of benzimidazole resistance mutations in *Haemonchus placei* from US cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 204, n. 3-4, p. 411-415, 2014.

CHAUDHRY, U. et al. Genetic evidence for the spread of a benzimidazole resistance mutation across southern India from a single origin in the parasitic nematode *Haemonchus contortus*. **International Journal of Parasitology**, v. 45, n. 11, p. 721-728, 2015.

COELHO, W. A. C. et al. Resistência anti-helmíntica em caprinos no município de Mossoró-RN. **Ciência Animal Brasileira**, v. 11, n. 3, p. 589-599, 2010.

COSTA, C.T.C. et al. Efeito ovicida de extratos de sementes de *Mangifera indica L.* sobre *Haemonchus contortus.* **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, 11, 2, 57-60, 2002.

CRAVEN, J. et al. A comparison of in vitro tests and faecal egg count reduction test in detecting anthelmintic resistance in horse strongyles. **Veterinary Parasitology**, v.85, p.49 - 59, 1999.

CVILINK, V.; LAMKA, J.; SKÁLOVÁ, L. Xenobiotic metabolizing enzymes and metabolism of anthelminthics in helminths. **Drug Metabolism Reviews**, v. 41, n. 1, p. 8–26, 2009.

ENCALADA-MENA, L. et al. Phenotypic and genotypic characterisation of *Haemonchus* spp. and other gastrointestinal nematodes resistant to benzimidazole in infected calves from the tropical regions of Campeche State, Mexico. **Veterinary Parasitology**, v. 205, n. 1–2, p. 246–254, 2014.

FAUVIN, A. et al. cDNA-AFLP analysis in levamisole-resistant *Haemonchus contortus* reveals alternative splicing in a nicotinic acetylcholine receptor subunit. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 170, n. 2, p. 105–107, 2010.

FIGUERIEDO FILHO, L. A. S. et al. Fatores ambientais e genéticos sobre a curva de crescimento de caprinos mestiços. **Comunicata Scientiae**, v. 3, n. 3, p. 154–161, 2012.

FLEMING, S. A. et al. Anthelmintic resistance of gastrointestinal parasites in small ruminants. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 2, p. 435-444, 2006.

FORTES, F. S.; MOLENTO, M. B. Resistência anti-helmíntica em nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes: avanços e limitações para seu diagnóstico. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 2013.

GHISI, M.; KAMINSKY, R.; MÄSER, P. Phenotyping and genotyping of *Haemonchus contortus* isolates reveals a new putative candidate mutation for benzimidazole resistance in nematodes. **Veterinary Parasitology**, v. 144, p. 313–320, 2007.

GILLEARD, J. S. Understanding anthelmintic resistance: The need for genomics and genetics. **International Journal of Parasitology**, v. 36, n. 12, p. 1227-1239, 2006.

HUBERT, J.; KERBOEUF, D. A microlarval development assay for the detection of anthelmintic resistance in sheep nematodes. **Veterinay Records**, v.130, p.442-446, 1992.

JABBAR, A. et al. Anthelmintic resistance: The state of play revisited. **Life Sciences**, v. 79, n. 26, p.2413-2431, 2006.

JAMES, C. E.; HUDSON, A. L.; DAVEY, M. W. Drug resistance mechanisms in helminths: is it survival of the fittest? **Trends in Parasitology**, v. 25, n. 7, p. 328-335, 2009.

KAMARAJ, C. et al. Ovicidal and larvicidal activity of crude extracts of *Melia azedarach* against *Haemonchus contortus* (Strongylidae). **Parasitology Research**, v. 106, n. 5, p. 1071–1077, 2010.

KAPLAN, R. M. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. **Trends in Parasitology**, v. 20, n. 10, p. 477-481, 2004.

KAPLAN, R. M.; VIDYASHANKAR, A. N. An inconvenient truth: Global worming and anthelmintic resistance. **Veterinary Parasitology**, v. 186, n. 1-2, p. 70-78, 2012.

KAWALEK, J. C.; REW, R. S.; HEAVNER, J. Glutathione-S-transferase, a possible drug-metabolizing enzyme, in *Haemonchus contortus*: comparative activity of a cambendazole-resistant and a susceptible strain. **International Journal for Parasitology**, v. 14, n. 2, p. 173-175, 1984.

KERBOEUF, D.; AYCARDI, J. Unexpected increased thiabendazole tolerance in *Haemonchus contortus* resistant to anthelmintics by modulation of glutathione activity. **Parasitology Research**, v. 85, n. 8-9, p. 713-718, 1999.

KÖHLER, P. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. **International Journal for Parasitology**, v. 31, n. 4, p. 336–345, 2001.

KOTZE, A. C. et al. Recent advances in candidate-gene and whole-genome approaches to the discovery of anthelmintic resistance markers and the description of drug/receptor interactions. **International Journal for Parasitology**: Drugs and Drug Resistance, v. 4, p 164-184, 2014.

KWA, M. S.; VEENSTRA, J. G.; ROOS, M. H. Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* is correlated with a conserved mutation at amino acid 200 in beta-tubulin isotype 1. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 62, n. 2, p. 299-303, 1994.

LANUSSE, C E. Farmacologia dos compostos anti-helmínticos. In: PADILHA, T. Controle dos nematódeos gastrintestinais em ruminantes. Coronel Pacheco: Embrapa, 1996. p. 1-44.

LESPINE, A. et al. P-glycoproteins and other multidrug resistance transporters in the pharmacology of anthelmintics: Prospects for reversing transport-dependent anthelmintic resistance. **International Journal for Parasitology**: Drugs and Drugs Resistance, v. 2, p. 58-75, 2012.

LIMA, W. C. **Resistência anti-helmíntica na caprinocultura leiteira do arranjo familiar do cariri paraibano.** 2010. 52p. Dissertação. UFCG, Patos, 2010.

LUBEGA, G. W. et al. *Haemonchus contortus*: The role of two β-tubulin gene subfamilies in the resistance to benzimidazole anthelmintics. **Biochemical Pharmacology**, v. 47, n. 9, p. 1705–1715, 1994.

MARTIN, R. J. Modes of action of anthelmintic drugs. **Veterinary Journal** (London, England: 1997), v. 154, n. 1, p. 11–34, 1997.

MARTIN, R. J.; ROBERTSON, A. P. Mode of action of levamisole and pyrantel, anthelmintic resistance, E153 and Q57. **Parasitology**, v. 134, n. Special Issue 08, p. 1093–1104, 2007.

MARTIN, R. J. et al. Levamisole receptors: a second awakening. **Trends in Parasitology**, v. 28, n. 7, p. 289–296, 2012.

McCAVERA, S. et al. An Ivermectin-Sensitive Glutamate-Gated Chloride Channel from the Parasitic Nematode *Haemonchus contortus*. **Molecular Pharmacology**, v. 75, n. 6, p. 1347-1355, 2009.

MELO, A.C.F.L. **Caracterização do nematoide de ovinos *Haemonchus contortus*, resistente e sensível a anti-helmínticos benzimidazóis, no estado do Ceará, Brasil.** 2005. 44 p. Tese. Universidade Estadual do Ceará, 2005.

MELO, A. C. F. L.; BEVILAQUA, C. M. L. Resistência anti-helmíntica em nematóides de pequenos ruminantes: uma revisão. **Ciência Animal**, v. 12, n. 1, p. 35–45, 2002.

MELO, A. C. F. L.; BEVILAQUA, C. M. L. Abordagem genética da resistência anti-helmíntica em *Haemonchus contortus*. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 100, n. (555-556), p. 141–146, 2005.

MILLER, C. M. D.; HOWELL, M. J.; BORAY, J. C. Glutathione S-transferases as markers of salicylanilide resistance in isolates of *Fasciola hepatica*. **International Journal for Parasitology**, v. 24, n. 4, p. 533-542, 1994.

MOLENTO, M. B. et al. Método Famacha como parâmetro clínico individual de infecção por *Haemonchus contortus* em pequenos ruminantes. **Ciência Rural**, v. 34, n.4, p. 1139-1145, 2004.

MOLENTO, M. B. et al. Alternativas para o controle de nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes. **Arquivo do Instituto Biológico**, v. 80, n. 2, p. 253–263, 2013.

NEVES, H. H. et al. Controle de verminoses gastrintestinais em caprinos utilizando preparados homeopáticos. **Revista Brasileira de Agroecologia**, v. 7, n. 1, p. 145–151, 2012.

NEVEU, C. et al. **Genetic diversity of levamisole receptor subunits in parasitic nematode species and abbreviated transcripts associated with resistance**: Pharmacogenetics and Genomics, v. 20, n. 7, p. 414-425, 2010.

OLIVEIRA, R.G. **Avaliação "*in vivo*" da ação anti-helmíntica de plantas consideradas medicinais como recurso potencial no controle de endoparasitos gastrintestinais de ovinos**. 2003. 51 p. Dissertação. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2003.

PRICHARD, R. Anthelmintic resistance. **Veterinary Parasitology**, Special Issue: 14th W.A.A.V.P. Conference. v. 54, n. 1–3, p. 259–268, 1994.

PRICHARD, R. K. Genetic variability following selection of *Haemonchus contortus* with anthelmintic. **Trends in Parasitology**, v. 17, n. 9, p. 445-453, 2001.

REDMAN, E. et al. The emergence of resistance to the benzimidazole anthelmintics in parasitic nematodes of livestock is characterised by multiple independent hard and soft selective sweeps. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 2, p. e0003494, 2015.

RODRIGUES, A. B. et al. Sensibilidade dos nematoides gastrintestinais de caprinos a anti-helmínticos na mesorregião do Sertão Paraibano. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 2007.

ROTHWELL, J.; SANGSTER, N. *Haemonchus contortus*: The uptake and metabolism of closantel. **International Journal for Parasitology**, v. 27, n. 3, p. 313-319, 1997.

SANGSTER, N. C. Pharmacology of anthelmintic resistance in cyathostomes: will it occur with the avermectin/milbemycins? **Veterinary Parasitology**, v. 85, n. 2-3, p. 189–201; discussion 201–204, 215–225, 1999.

SANTOS, J. M. L. d. et al. Identification and quantification of benzimidazoles resistance polymorphisms in *Haemonchus contortus* isolated in Northeastern Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 199, n. 3-4, p. 160-164, 2014.

SARAI, R. S. et al. Acetylcholine receptor subunit and P-glycoprotein transcription patterns in levamisole-susceptible and -resistant *Haemonchus contortus.* **International Journal for Parasitology**: Drugs and Drug Resistance, v. 3, p. 51-58, 2013.

SARAI, R. S. et al. Drug-efflux and target-site gene expression patterns in *Haemonchus contortus* larvae able to survive increasing concentrations of levamisole *in vitro*. **International Journal for Parasitology**: Drugs and Drug Resistance, v. 4, p. 77-84, 2014.

SILVESTRE, A.; CABARET, J. Mutation in position 167 of isotype 1 b -tubulin gene of Trichostrongylid nematodes: role in benzimidazole resistance? **Molecular Biochemistry and Parasitology**, v.120, p. 297-300, 2002.

UENO, H.; GUTIERRES, V. C. **Manual para diagnóstico das helmintoses de ruminantes**. Tóquio: Japan Internacional Cooperation Agency, 1983. 176 p.

VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. et al. Single nucleotide polymorphism (SNP) markers for benzimidazole resistance in veterinary nematodes. **Parasitology**, v. 134, n. 8, p. 1077-1086, 2007.

WOLSTENHOLME, A. J. Ion channels and receptor as targets for the control of parasitic nematodes. **International Journal for Parasitology**: Drugs and Drug Resistance, v. 1, p. 2-11, 2011.

CAPÍTULO 4

CONTROLE ALTERNATIVO DE NEMATOIDES GASTRINTESTINAIS DE PEQUENOS RUMINANTES

Mário Luan Silva de Medeiros
Larissa Barbosa Nogueira Freitas
Karina Maia Paiva

1 INTRODUÇÃO

A utilização indiscriminada dos anti-helmínticos químicos sintéticos acarretou uma desordem na funcionalidade desses fármacos (em termos de farmacocinética e farmacodinâmica), como também uma nova organização bioquímica e molecular nos nematoides, os quais se tornaram resistentes aos principais grupos químicos de anti-helmínticos existentes (benzimidazóis, imidatiazóis e lactonas macrocíclicas) (MOLENTO, 2004; FORTES; MOLENTO, 2013).

O mecanismo de perda da sensibilidade dos parasitas às classes de químicos sintéticos causa danos irreversíveis nos rebanhos infectados, com consequente aumento de custos no sistema econômico que envolve a ovinocaprinocultura mundial (COLES et al., 2006).

Estratégias alternativas estão sendo desenvolvidas e aplicadas, na perspectiva de promover a prevenção e o tratamento contra nematoides gastrintestinais, buscando principalmente minimizar o uso dos anti-helmínticos sintéticos. Nesse contexto, técnicas adequadas de manejo de animais e de pastagens (HOSTE; TORRES-ACOSTA, 2011), controle biológico dos parasitas (CEZAR et al., 2008), méto-

dos de desenvolvimento da imunidade animal (RÍOS-DE ÁLVAREZ, 2009), bem como a fitoterapia (HOSTE et al., 2006) são exemplos de estratégias atualmente aplicadas como controle alternativo parasitário. Tais estratégias continuam sendo alvos de pesquisas que visam aperfeiçoa-las para o combate de parasitas nos seus diversos estágios de vida, desde o ovo até o estágio adulto.

2 ESTRATÉGIAS DE CONTROLE ALTERNATIVO

2.1 Manejo de rebanhos e pastagens

As práticas adotadas de manejo requerem planejamento e visam principalmente à manutenção de um nível seguro de larvas infectantes nas áreas de pastagens, resultando em baixos níveis de helmintoses gastrintestinais em animais de produção, sem causar danos à saúde e à produção desses animais (CEZAR et al., 2008). Algumas técnicas de manejo empregadas no Brasil são: pastejo rotacionado, descontaminação prévia das pastagens e pastejo com alternância de categorias e/ou espécies de hospedeiros (HOSTE; TORRES-ACOSTA, 2011).

No pastejo rotacionado, a área de pastagem é dividida em piquetes que são utilizados em períodos alternados de pastejo e descanso. Essa técnica tem a vantagem de proporcionar um controle nutricional sobre o pasto e, como consequência, permite a manutenção de um controle parasitário caso o período de pastagem seja inferior ao de desenvolvimento das larvas de helmintos em estágio infectante (L3) (CEZAR et al., 2008). O período de descanso dos piquetes deve durar o suficiente para que as larvas, provenientes das fezes, se tornem inviáveis para causar novas infecções (BARGER, 1999).

Para estabelecer o período de pastejo e descanso, deve-se considerar a influência que as condições climáticas têm sobre o desenvolvimento

embrionário e larval dos helmintos (CATTO, 1987). Em regiões de clima tropical úmido, a eclosão dos ovos e o desenvolvimento das larvas em L3 ocorrem mais rápido; entretanto, o período de vida da larva infectante é mais curto, pois há um aumento nos seus gastos energéticos, fazendo com que a larva gaste suas reservas mais rapidamente (BARGER, 1999). Assim, em regiões com tais condições climáticas, o tempo de pastejo deve ser curto para evitar a infecção em um mesmo piquete (BARGER, 1999). Em climas temperados, pode demorar cerca de 3 a 9 meses para haver declínio nos níveis de contaminação nos pastos. Isso ocorre porque as fezes infectadas eliminadas no período seco oferecem condições apropriadas para a sobrevivência das larvas infectantes, sendo uma fonte de contaminação na pastagem por até 6 meses, devido à frequência de chuvas (CATTO, 1987).

O processo de descontaminação prévia das pastagens visa a reduzir os riscos de contaminação parasitária, evitando o contato de helmintos gastrintestinais com seus hospedeiros; porém, essa falta ou redução de contato reduz também o desenvolvimento de uma resposta imunológica no animal, especialmente nos animais mais jovens (KUMAR et al., 2012). A descontaminação da pastagem pode ser realizada através de pastejo alternado com diferentes espécies de herbívoros, manutenção do pasto em descanso por um período de tempo que inviabilize os ovos dos helmintos e o desenvolvimento larval, ou ainda adotando-se sistemas de rotação com atividades pecuárias e agrícolas (AMARANTE, 2004).

Os animais encaminhados a essas áreas com pastagens livres de parasitas podem receber pré-tratamento com anti-helmínticos. Essa combinação de estratégias tem como finalidade aumentar ao máximo a produção e reduzir o número de tratamentos com fármacos anti-helmínticos (STUEDEMANN et al., 2004). Além disso, é indicado que os animais recém-nascidos sejam transferidos para essas áreas livres de contaminação junto com as fêmeas, logo após o parto, por serem mais susceptíveis a infecções parasitárias (WALLER, 2003).

No caso do pastejo com alternância de categorias, faixa etária e/ou espécies de hospedeiros, o contato do parasita com o hospedeiro mais susceptível é reduzido (CEZAR et al., 2008). Animais jovens e adultos, quando em um mesmo pasto, reduzem a contaminação do local. Isso ocorre porque os adultos possuem maior imunidade parasitária e, consequentemente, eliminam menor quantidade de ovos nas fezes, reduzindo a concentração de larvas na pastagem (RIBEIRO et al., 2014). Essa alternância da faixa etária mantém a taxa de contaminação do pasto em níveis seguros, porque os animais jovens e adultos competem na ingestão das larvas em estágio L3 no pasto (COLES, 2002).

Na pastagem com diferentes espécies, a redução de infecções é consequência da especificidade parasitária ao hospedeiro. Muitas das espécies de helmintos não parasitam animais de espécies diferentes. Quando as larvas infectantes são ingeridas por um animal que não seja seu hospedeiro preferencial, as chances de infecção são reduzidas (HOSTE; TORRES-ACOSTA, 2011). Quando há infecções parasitárias nessas condições, elas são leves e eliminadas rapidamente pela resposta imunológica do hospedeiro (AMARANTE, 2004).

2.2 Controle biológico

Entre as formas de controle alternativo dos nematoides gastrintestinais, destaca-se o uso dos fungos nematófagos e dos besouros coprófagos (CEZAR et al., 2008), organismos conhecidos como antagonistas naturais das infecções quando presentes no ambiente onde se encontram os parasitos infectantes (LARSEN, 2002). Esse controle biológico é uma forma de controle sustentável que, por muitas vezes, reduz a utilização dos produtos químicos nos rebanhos (FONTENOT et al., 2003).

Os principais gêneros de fungos utilizados de modo experimental para o controle de helmintos são: *Arthrobotrys*, *Monacrosporium* e

Duddingtonia, sendo este último o de maior eficácia, quando formulado para essa finalidade, atuando sobre ovos e larvas, principalmente nos primeiros estágios larvais (CEZAR et al., 2008). Assim, há uma redução satisfatória no total de parasitos no ambiente e no sistema gastrintestinal do animal hospedeiro (MOTA et al., 2003).

Apesar dos benefícios e de não haver prejuízo para outros invertebrados continuamente presentes no ambiente, o uso de fungos nematófagos no controle de nematoides gastrintestinais é limitado pela ausência de comercialização significativa dos fungos, pela necessidade do emprego contínuo na dieta dos animais hospedeiros e pela forma de administração em longo prazo (BUSKE et al., 2012; LARSEN, 2002). Portanto, há necessidade de mais estudos e investimentos nesse campo de controle biológico com fungos, com a perspectiva de intensificar a aplicação dessa estratégia de controle.

A utilização de besouros coprófagos para o controle parasitário baseia-se na aplicação desses organismos sobre o material fecal dos animais hospedeiros, onde os besouros podem promover o controle dos nematoides na fase de vida livre e infectante (BERTONE et al., 2005). A espécie *Digitonthophagus gazela*, por exemplo, tem ação anti-helmíntica cientificamente comprovada; porém a presença de resíduos químicos de anti-helmíntico nas fezes de animais hospedeiros ocasiona efeitos nocivos aos besouros (FLOATE, 2006).

2.3 Imunidade do hospedeiro

A presença de provedor imunogênico no organismo dos hospedeiros pode ser essencial e válido para desencadear resposta imunológica contra nematódeos gastrintestinais. Essa característica faz com que os animais respondam positivamente à infecção causada pelos nematoides (MELO; BEVILAQUA, 2005). Tal forma de controle alternativo

caracteriza-se pelo uso de compostos que promovam ação adjuvante no sistema imune do animal, com o intuito de que a imunidade se torne capacitada a atuar contra os nematoides nocivos ao organismo (RÍOS-DE ÁLVAREZ, 2009). Nesse contexto, estimular o sistema imunológico tornou-se uma alternativa viável no controle parasitário (CEZAR et al., 2008).

Existem algumas estratégias que auxiliam no desenvolvimento imunogênico dos rebanhos. A primeira estratégia caracteriza-se pela seleção genética dos animais já expostos aos nematoides e que desenvolveram no sistema imunológico, a capacidade adaptativa em reconhecê-los e expulsá-los do organismo (VIEIRA, 2005). O método de contagem de ovos por grama de fezes é a principal ferramenta metodológica para verificar essa resposta de resistência nos animais hospedeiros (VANIMISETTI et al., 2004). A ausência de perdas produtivas e de contaminação da pastagem, bem como a diminuição dos custeios são os principais benefícios desse método de controle alternativo (GRAY, 1997). Porém, a estratégia é pouco difundida e há necessidade de mais estudos genéticos que validem a existência da resistência animal aos parasitos (DOMINIK, 2005).

Outra estratégia de controle parasitário baseia-se no uso de determinados compostos na nutrição animal, capazes de desencadear uma melhoria na resposta imune (CEZAR et al., 2008). Uma alimentação constituída de maior carga proteica, por exemplo, pode ser capaz de promover uma diminuição na carga parasitária animal e uma melhor resposta imunológica frente a novas infecções (PHENGVICHITH; LEDIN, 2007). Porém, apesar de comprovado efeito nocivo sobre diversos estágios de vida de parasitos gastrintestinais (RÍOS-DE ÁLVAREZ, 2009), para se fazer uso da suplementação nutricional proteica como estratégia de controle parasitário, ainda são necessárias pesquisas quanto à associação proteína/sensibilidade a nematoides (CEZAR et al., 2008)

2.4 Fitoterapia

A fitoterapia é caracterizada pela utilização de plantas (ou preparações obtidas a partir de plantas) com propriedades medicinais. Baseia-se inicialmente no conhecimento popular para elucidação de espécies vegetais que apresentem potencial para o tratamento de patologias (REZENDE; MONTEIRO-COCCO, 2002). As plantas medicinais apresentam diversas substâncias bioativas responsáveis pelas funções biológicas, sendo utilizadas, por exemplo, como alternativa ao uso de agrotóxicos e anti-helmínticos sintéticos por demonstrarem potencial biológico eficiente e por serem biodegradáveis (CORRÊA; SALGADO, 2011). Assim, como forma de controle, a fitoterapia é uma alternativa sustentável e eficaz no tratamento de parasitoses e outras doenças animais (LIMA et al., 2012), área de aplicação onde vem ganhando destaque principalmente com o surgimento da resistência aos antiparasitários sintéticos (ALMEIDA et al., 2010).

Pesquisas sobre a atividade biológica de plantas podem ser consideradas promissoras para o desenvolvimento de bioprodutos na forma comercial, pois revelam as potenciais aplicações biotecnológicas de preparações obtidas a partir dessas plantas. Nessa perspectiva, vários autores em todo o mundo têm descrito a atuação de plantas no controle parasitário. No Brasil, as investigações do potencial farmacológico dos fitoterápicos têm revelado espécies biologicamente ativas contra os mais diversos tipos de parasitas, apresentando, por exemplo, ação antiviral (CECÍLIO et al., 2012), antifúngica e leishmanicida (BRAGA et al., 2007), moluscicida e larvicida (LUNA et al., 2005). Embora diversas plantas já tenham sido descritas por suas propriedades medicinais com ação anti-helmíntica, poucas foram validadas cientificamente. No Brasil, em um estudo realizado por KRYCHAK-FURTADO (2006), 106 espécies foram consideradas anti-helmínticas, sendo algumas

delas utilizadas no tratamento de doenças gastrointestinais causadas por nematoides em pequenos ruminantes.

Em um estudo utilizando teste *in vivo* em ovinos, tratamentos com *Syzygium cumini, Genipa americana* e *Anacardim humile* promoveram significativa atividade ovicida sobre nematoides, comprovada pela redução do número de ovos por grama de fezes (OLIVEIRA, 2013). Em outra pesquisa, extratos aquosos de *Mangifera indica* apresentaram atividade larvicida sobre *Strongyloides stercolaris* (EL-SHERBINE, 2014). Foi demonstrado também o efeito anti-helmíntico de extratos aquosos de plantas tropicais, como *Gliricidia sepium*, *Trichanthera gigantean* e *Leucaena leucocephala*, sobre a forma larval (L1) de *H. contortus (*RIOS DE ALVAREZ et al., 2011). No Zimbabwe, pesquisadores revelaram que houve redução significativa no número de ovos em caprinos artificialmente infectados com larvas de *H. contortus*, quando esses animais foram nutridos com plantas medicinais, como *Acacia karoo* (KAHIYA et al., 2003).

A validação científica dos fitoterápicos é uma etapa fundamental e necessária para a utilização correta das plantas medicinais e de seus compostos bioativos. Essa validação pode ser realizada pela implementação de testes *in vitro* com extratos naturais (COSTA et al., 2002), pela caracterização bioquímica dos extratos e pela identificação dos compostos ativos responsáveis por sua ação biológica, objetivando-se aplicar biomoléculas (constituintes desses extratos) como ferramentas biotecnológicas (GARCIA, 1995).

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, F.A. et al. Multiple resistance to anthelmintics by *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* in sheep in Brazil. **Parasitology International**, v.59, p.622–625, 2010.

AMARANTE, A.F.T. Controle integrado de helmintos de bovinos e ovinos. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.13, supl.1, p.68-71, 2004.

BARGER, I.A. The role of epidemiological knowledge and grazing management for helminth control in small ruminants. **International journal for parasitology**, v. 29, n. 1, p. 41-47, 1999.

BERTONE, M. et al. Seasonal activity and species composition of dung beetles (Coleoptera: Scarabaeidae and Geotrupidae) inhabiting cattle pastures in North Carolina. **Annals of Entomological Society of America**, v.98, n.3, p.309-321, 2005.

BRAGA, F.G. et al. Antileishmanial and antifungal activity of plants used in traditional medicine in Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, p. 396-402, 2007.

BUSKE, R. et al. In vitro influence of temperature on the biological control activity of the fungus *Duddingtonia flagrans* against *Haemonchus contortus* in sheep. **Parasitology Research**, February 2013, Volume 112, Issue 2, pp 473-478, 2012.

CATTO, J.B. Longevidade de larvas infectantes de nematódeos gastrointestinais de bovinos no Pantanal Mato-grossense. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 22, n. 8, p. 847-854, 1987.

CECÍLIO, A.B. et al. Screening of Brazilian medicinal plants for antiviral activity against rotavirus. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 141, p. 975-981, 2012.

CEZAR, A.S.; CATTO, J.B.; BIANCHIN I. Controle alternativo de nematódeos gastrintestinais dos ruminantes: atualidade e perspectivas. **Ciência Rural**, v. 38, n. 7, 2008.

COLES, G.C. Cattle nematodes resistant to anthelmintic: why so few cases? **Veterinary Research**, v.33, p.481-489, 2002.

COLES, G.C. et al. The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. **Veterinary Parasitology**, v.136, p.167–185, 2006.

CORRÊA, J.C.R.; SALGADO, H.R.N. Atividade inseticida das plantas e aplicações: revisão. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v.13, p.500 -506, 2011.

COSTA. C.T.C. et al. Efeito ovicida de extratos de sementes de *Mangifera indica* L. sobre *Haemonchus contortus*. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**. v. 11,p. 57-60, 2002.

DOMINIK, S. Quantitative trait loci for internal nematode resistance in sheep: a review. **Genetics Selection Evolution**, v.37, supl.1, p. S83-S96, 2005.

EL-SHERBINI, G.T. Anthelmintic activity of unripe *Mangifera indica* L. (Mango) against *Strongyloides stercolaris*. **International Journal of Medicinal Plant and Alternative Medicine**. v. 1, n.4, p. 73-79, 2014.

FLOATE, K.D. Endectocide use in cattle and fecal residues: environmental effects in Canada. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.70, p.1-10, 2006.

FONTENOT, M.E. et al. Efficiency of feeding *Duddingtonia flagrans* chlamydospores to grazing ewes on reducing availability of parasitic nematode larvae on pasture. **Veterinary Parasitology**, v.118, p.203-213, 2003.

FORTES, F.S.; MOLENTO, M.B. Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of small ruminants: advances and limitations for diagnosis. **Pesquisa Veterinária Brasileira,** v.33, n.12, p.1391-1402, 2013.

GARCIA, E.S. Biodiversidade, Biotecnologia e Saúde. **Caderneta de Saúde Pública**, v.11, n.3, p.491-494, 1995.

GRAY, G. D. The use of genetically resistant sheep to control nematode parasitism. **Veterinary Parasitology**, v.72, p.345- 366, 1997.

HOSTE, H. et al. The effects of tannin-rich plants on parasitic nematodes in ruminants. **TRENDS in Parasitology**, v.22, n.6, p.253-261, 2006.

HOSTE, H.; TORRES-ACOSTA, J.F.J. Non chemical control of helminthes in ruminants: adapting solutions for changing worms in a changing world. **Veterinary parasitology**, v. 180, n. 1, p. 144-154, 2011.

KAHIYA, C.; MUKARATIRWA, S.; THAMSBORG, S.M. Effects of *Acacia nilotica* and *Acacia karoo* diets on *Haemonchus contortus* infection in goats. **Veterinary Parasitology**, v.115, p.265-74, 2003.

KRYCHAK-FURTADO, S. **Alternativas fitoterápicas para o controle da verminose ovina no estado do Paraná:** testes *in vitro* e *in vivo*. 2006. 147p.

KUMAR, N. et al. Internal parasite management in grazing livestock. **Journal of Parasitic Diseases**, v. 37, n. 2, p. 151-157, 2012.

LARSEN, M. Biological control in a global perspective – a review with emphasis on *Duddingtonia flagrans*. In: **Biological control of nematode parasites of small ruminants in Asia. Final proceeding.** FAO, Animal Production and Health Division, Rome, Italy, 104p. (FAO Animal Production and Health Paper), 2002.

LIMA, R.P. et al. Emprego de plantas medicinais em animais de companhia e de produção da zona rural do município de Juru-PB. **Revista de Biologia e Farmácia**, v.08, p.85-92, 2012.

LUNA, J.S. et al. A study of the larvicidal and molluscicidal activities of some medicinal plants from northeast Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, p. 199-206, 2005.

MELO, A.C.F.L.; BEVILAQUA, C.M.L. Genetic approach of anthelmintic resistance in *Haemonchus contortus*. **Revista Portuguesa de Medicina Veterinária**, v.100, p. 141-146, 2005.

MOLENTO, M. B. Resistência de helmintos em ovinos e caprinos. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v.13, supl.1, p.82-87, 2004.

MOTA, M.A.; CAMPOS, A.K.; ARAUJO, J.V. Controle biológico de helmintos parasitos de animais: estágio atual e perspectivas futuras. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.23, n.3, p.93-100, 2003.

OLIVEIRA, L.D.R. **Plantas medicinais como alternativa para o controle de *Haemonchus contortus* em ovinos**: testes *in vitro* e *in vivo*. 74f. Dissertação (Mestrado em Ciências Animais), Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília, 2013.

PHENGVICHITH, V.; LEDIN, I. Effect of a diet high in energy and protein on growth, carcase characteristics and parasite resistance in goats. **Tropical Animal Health and Production**, n.39, p.59-70, 2007.

REZENDE, H. A.; MONTEIRO-COCCO, M. I. The Phytoterapy Utilization in the Rural Population Routine. **Revista Escola Enfermagem.**, v. 3, n. 36, p.282-288, 2002.

RIBEIRO, C.M. et al. Susceptibilidade à infecção por helmintos gastrintestinais em bovinos leiteiros da mesorregião do sudoeste paranaense, Brasil. **Veterinária e Zootecnia**, v. 21, n. 1, p. 154-159, 2014.

RÍOS-DE ÁLVAREZ, L. **Mechanisms of action of plant secondary metabolites and their effect on the imune response of parasitised sheep**. Thesis (Doctor of Philosophy), University of Edinburgh, f. 189. 2009.

STUEDEMANN, J.A. et al. Bermudagrass management in the Southern Piedmont USA. V: Gastrointestinal parasite control in cattle. **Veterinary Parasitology**, v.126, p.375-385, 2004.

VANIMISETTI, H.B. et al. Inheritance of fecal egg count and packed cell volume and their relationship with production traits in sheep infected with *Haemonchus contortus*. **Journal of Animal Science**, v.82, p.1602-1611, 2004.

VIEIRA, L. S. **Endoparasitoses gastrintestinais em caprinos e ovinos**. Sobral : Embrapa Caprinos, 32 p., 2005 (Série Documentos / Embrapa Caprinos, ISSN 1676-7659 ; 58).

WALLER, P.J. Global perspectives on nematode parasite control in ruminant livestock: the need to adopt alternatives to chemotherapy, with emphasis on biological control. **Animal Health Research Reviews**, v. 4, n. 01, p. 35-44, 2003.

CAPÍTULO 5

PLANTAS DE INTERESSE PARASITARIO

Breno de Holanda Almeida
Gizele Lannay Furtuna dos Santos
Karina Maia Paiva
Larissa Barbosa Nogueira Freitas
Mário Luan Silva de Medeiros
Mirna Samara Dié Alves
Tallyson Nogueira Barbosa

1 INTRODUÇÃO

A diversidade de biomas presentes no território brasileiro (Amazônia, Cerrado, Mata atlântica, Caatinga, Pampa e Pantanal), caracterizados cada qual por suas condições geoclimáticas próprias refletem a grandeza em biodiversidade vegetal presente no país, que possui entre 11% a 14% das espécies de plantas do mundo (MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE, 2016).

Entre as espécies distribuídas no Brasil, muitas têm sido investigadas quanto ao potencial de apresentar propriedades biológicas de interesse para diferentes áreas, como a agricultura, biotecnologia, farmacologia, saúde, nutrição e a pecuária, entre outras. Do ponto de vista farmacológico, inúmeras espécies têm revelado efeitos biológicos diversos. Algumas das quais já direcionaram, consequentemente, o desenvolvimento de formulações ou drogas comerciais, enquanto outras estão ainda sendo alvo de investigações preliminares no âmbito experimental.

Entre as muitas propriedades biológicas de interesse para a área farmacológica, a ação antiparasitária de plantas tem sido amplamente investigada, tendo como alvos organismos patógenos para humanos e animais de produção. Interessantemente, um número significativo de espécies de plantas com distribuição no território brasileiro (avaliadas na forma de preparações bem variadas) tem revelado ação antiparasitária sobre helmintos de importância para a saúde animal (Quadro 1).

Quadro 1 – Espécies de plantas encontradas no território brasileiro com ação antiparasitária sobre helmintos de importância para pequenos ruminantes

Nome Científico	Nome Popular	Classificação taxonômica	Preparação Avaliada	Atividade Antiparasitária	Referência
Acacia mearnsii	Acácia negra	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Fabales Família: Fabaceae Gênero: *Acacia*	Extrato aquoso de folhas	Extrato aquoso a 2mg/ml sobre *Haemonchus contortus* apresentou inibição de 100% dos ovos.	NERY et al., 2009
Allium sativum	Alho	Divisão: Magnoliophyta Classe: Liliopsida Ordem: Asparagales Família: Liliaceae Gênero: Allium	Extratos etanólico, diclorometano e aquoso de bulbo	Potencial anti-helmíntico *in vitro* contra *Haemonchus contortus* de ovinos. O extrato etanólico, a 20%, mostrou-se o mais ativo, causando mais de 81,7% de mortalidade larval.	APOLINÁRIO et al., 2008; AHMED et al., 2013
Alpinia zerumbet	Colônia; Pacova; Gengibre-concha	Divisão: Magnoliophyta Classe: Liliopsida Ordem: Zingiberales Família: Zingiberaceae Gênero: *Alpinia*	Extrato de decocção das partes aéreas (5 mg/mL)	Inibição de 97,5 % dos ovos de *Haemonchus contortus* e inibição completa do desembainhamento larval.	CORREA; LIMA; COSTA, 2010; MACEDO et al., 2012; SKINNER, 2016.
Aloe ferox	Aloe amargo; Aloe vermelho; Cape aloe; Zulu	Divisão: Magnoliophyta. Classe: Liliopsida. Ordem: Asparagales. Família Asphodelaceae. Gênero: *Aloe*	extratos etanólicos, diclorometano e aquoso de folhas	Potencial anti-helmíntico *in vitro* contra *Haemonchus contortus* de ovinos. O extrato etanólico, a 20%, mostrou-se o mais ativo, causando mais de 86,1% de mortalidade larval.	LEITE, 2010; AHMED et al., 2013
Anacardium humile	Cajueiro-anão; Caju-do-cerrado; Cajueiro-do-campo	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Sapindales Família: Anacardiaceae Gênero: Anacardium	Extrato aquoso das folhas	Atividade anti-helmíntica, atuando na inibição da eclosão de ovos sobre *Haemonchus contortus* em ovinos.	RODRIGUES; CARVALHO, 2001; OLIVEIRA, 2013
Ananas comosus	Abacaxi	Divisão: Magnoliophyta. Classe: Equisetopsida. Ordem: Poales Small. Família: Bromeliáceae. Gênero: *Ananas*	extratos etanólicos, diclorometano e aquoso de folhas	Potencial anti-helmíntico *in vitro* contra *Haemonchus contortus* de ovelhas. O extrato etanólico, a 20%, mostrou-se o mais ativo, causando mais de 87,9% de mortalidade larval.	REINHARDT et al., 2000; AHMED et al., 2013; ROYAL, 2016

Quadro 1 – Espécies de plantas encontradas no território brasileiro com ação antiparasitária sobre helmintos de importância para pequenos ruminantes

Nome Científico	Nome Popular	Classificação taxonômica	Preparação Avaliada	Atividade Antiparasitária	Referência
Annona muricata	Graviola; Anona-de-espinho; Jaca-de-pobre	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Magnoliales Família: Annonaceae Gênero: *Annona*	Extrato aquoso das folhas na diluição de 50% (v/v)	Inibição de 84,9% da eclosão dos ovos de nematóides gastrintestinais de caprinos e demonstrou inibição de 89% da motilidade larval.	SILVA; GARCIA, 1999; FERREIRA et al., 2013
Annona squamosa	Pinha; Ata; Fruta-do-conde	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Annonales Família: Annonaceae Gênero: *Annona*	Extrato metanólico sobre ovos e acetato de etil sobre larvas a partir de tecidos da planta, folhas e sementes	Possuidora de atividade anti-helmíntica, tanto larvicida como ovicida, devido à presença de alcaloides e taninos condensados, sobre nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes.	SOUZA et al., 2008; KAMARAJ et al., 2011; BARON, 2014
Antigonon leptopus	Amor agarradinho	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Caryophyllales Família: Polygonaceae Gênero: Antigonon	Extratos alcoólicos das folhas	Atividade anti-helmíntica sobre larvas de *Haemonchus contortus*.	RAJU et al, 2001; RAJU; RAO, 2011.
Artemisia annua	Erva-de-são-joão	Classe: Magnoliopsida Ordem: Asterales Família: Asteraceae Gênero: *Artemisia*	Extrato de bicarbonato de sódio 0,1% de *Artemisia*	Sua atividade antiparasitária foi testada contra três helmintos e mostrou maior eficiência contra *Haemonchus*. Acredita-se que sua atividade anti-helmíntica está relacionada *à* quantidade de artemisina, um princípio ativo presente no extrato.	
Catharanthus roseus	Vinca; Vinca de gato; Vinca de Madagascar; Boa-noite; Maria sem vergonha	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Gentianales Família: Apocynaceaes Gênero: *Catharanthus*	Extrato com acetato de etil contra ovos de helmintos e metanólico contra larvas, feitos a partir das folhas da planta	Inibe ovos e larvas de nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes devido à presença de alcaloides e produtos esteroidais.	ROSA et al., 2012; KAMARAJ et al., 2011

Quadro 1 – Espécies de plantas encontradas no território brasileiro com ação antiparasitária sobre helmintos de importância para pequenos ruminantes

Nome Científico	Nome Popular	Classificação taxonômica	Preparação Avaliada	Atividade Antiparasitária	Referência
Chenopodium ambrosioides	Erva de Santa Maria; Mastruz; Mentruço	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Caryophyllales Família: Amaranthaceae Gênero: *Chenopodium*	Extrato aquoso de folhas e raízes e óleo essencial	Folhas, raízes e inflorescências foram utilizadas para Inibição de 99,85% de larvas de nematoides gastrintestinais. O óleo essencial extraído demonstrou efeito inibitório sobre ovos e larvas de *Haemonchus contortus*.	KLIKS, 1985; KETZIS et al., 2002; OLIVEIRA; FERREIRA; BARROSO, 2014
Coriandrum sativum	Coentro	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Apiales Família: Umbelliferae Gênero: *Coriandrum*	Extrato aquoso como também o extrato hidroalcóolico obtidos das sementes	Testes *in vivo* e *in vitro* em ovinos demonstraram uma atividade de inibição de 100% sobre *Haemonchus contortus*.	NERY et al., 2009
Cucurbita pepo	Jerimum; Abóbora	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Cucurbitales Família: Cucurbitaceae Gênero: *Cucurbita*	Extrato etanólico da semente	Atividade anti-helmíntica inibindo o desenvolvimento de ovos e agindo sobre a motilidade larval.	SOUSA, 2008
Eclipta prostrata L.	Falsa margarida; **E**rva de tago; Erva-botão; Agrião do brejo	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Asterales Família: Asteracea Gênero: *Eclipta*	Extrato metanólico sobre ovos e larvas a partir das folhas e raízes da planta	Inibição de ovos e larvas de nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes devido à presença de flavonoides, alcaloides, saponinas, esteroides, terpenoides e taninos condensados.	VINUTHA et al., 2007; DHANDAPANI, 2008;VEERU et al., 2009; KAMARAJ et al., 2011; NATURDATA, 2011; ASTROGLE, 2016;
Genipa americana	Jenipapo; Jenipapeiro; Jenipá; Jenipapinho	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Gentianales Família: Rubiaceae Gênero: Genipa	Extrato aquoso das folhas	Atividade anti-helmíntica, reduzindo do número de ovos por grama de *Haemonchus contortus* em ovinos.	LORENZI, 2008; OLIVEIRA, 2013

Quadro 1 – Espécies de plantas encontradas no território brasileiro com ação antiparasitária sobre helmintos de importância para pequenos ruminantes

Nome Científico	Nome Popular	Classificação taxonômica	Preparação Avaliada	Atividade Antiparasitária	Referência
Jatropha curcas	Pinhão-manso	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Euphorbiales Família: Euphorbiabeae Gênero: *Jatropha*	Extrato etanólico das sementes	Inibição de 99,8% da eclosão dos ovos de *Haemonchus contortus* e inibição de 81,1% do desembainhamento larval.	SANTOS et al., 2008; CARELS, 2009; MONTEIRO et al., 2011
Khaya senegalensis	Mogno africano	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Sapindales Família: Meliaceae Gênero: *Khaya*	Extratos etanólicos e aquoso da casca	Eficientes na inibição de larvas de primeiro estágio de *Haemonchus contortus*, bem como na redução de ovos por gramas de fezes (eficiência de 71,5% sobre *H. contortus* e de 72,3% sobre *Trichostrongylus colubriformis*).	ADEMOLA et al., 2004; NERY et al., 2009; PINHEIRO et al., 2011;
Lespedeza cuneata	Bushclover chinês; Lespedeza sericea; Sericea	Divisão: Anthophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Fabales. Família Fabaceae. Gênero: *Lespedeza*	Extratos etanólico, diclorometano e aquoso de folhas	Potencial anti-helmíntico *in vitro* contra *Haemonchus contortus* de ovinos. O extrato etanólico, a 20%, mostrou-se o mais ativo, causando mais de 89,7% de mortalidade.	STEVENS, 2002; AHMED et al., 2013
Leucaena leucocephala	Leucena	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Fabales Família: Fabaceae Gênero: *Leucaena*	Fração aquosa de extrato acetônico de folhas e caule; extrato proteico de cotilédone e sementes	Efeito ovicida em *Haemonchus contortus* provocado por proteínas inibidoras de proteases do tipo cisteina e por possuir atividade de quitinase; efeito larvicida justificado pela presença de taninos com interferência bioquímica na larva.	LIDERAGRONOMIA, 2016; OLIVEIRA et al., 2011; FATIMA et al., 2014; SOARES et al., 2015; TROPICOS, 2016b
Lippia sidoides	Alecrim-pimenta	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Lamiales Família: Verbenaceae Gênero: *Lippia*	Óleo essencial obtido da parte aérea	Efeito inibitório quando avaliado em concentrações de 0,02 mg/mL^{-1} com inibição de 94,84% sobre *Haemonchus contortus.*	VASCONCELOS, 2006; NERY et al., 2009

Quadro 1 – Espécies de plantas encontradas no território brasileiro com ação antiparasitária sobre helmintos de importância para pequenos ruminantes

Nome Científico	Nome Popular	Classificação taxonômica	Preparação Avaliada	Atividade Antiparasitária	Referência
Mangifera indica	Mangueira	Divisão: Anthophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Sapindales Família: Anacardiaceae Gênero: *Mangifera*	Extrato aquoso da fruta	Inibição do desenvolvimento de larvas de *Haemonchus* sp. e de *Trichostrongylus* sp., justificada pela presença de taninos que interagem com proteínas da cutícula causando modificações químicas e físicas nos nematódeos	GEPTS, 2016; SHAH et al., 2010; NERY et al., 2012
Melia azedarach	Lírio; Cinamomo; Amargoseira lilás da índia; Santa-bárbara	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Sapindales Família: Meliaceae Gênero: *Melia*	Extrato etanólico das sementes e extrato etanólico das folhas	Eficaz sobre ovos, com resultados para inibição do desenvolvimento larvar.	MACIEL et al., 2006;
Mentha x villosa	Hortelã-miúdo; Hortelã-rasteiro; Hortelã-amarga	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Lamiales Família Lamiaceae Gênero: *Mentha*	Extrato de decocção das folhas (5 mg/mL)	Inibição de 97,6 % dos ovos de *Haemonchus contortus* e inibição completa do desembainhamento larval.	ALBURQUERQUE et al., 2007; ADJUTO, 2008; MACEDO et al., 2012
Momordica charantia	Melão-de-São-Caetano	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Cucurbitales Família: Curcubitaceae Gênero: *Momordica*	Extrato aquoso de sementes e folhas	Efeito larvicida sobre *Haemonchus* sp., *Trichostrongylus* sp. e *Oesophagostomum* sp. a partir de preparações extrativas utilizando sementes e folhas.	BATRAN et al., 2006; SUJON et al, 2008; AMIN et al, 2009; CORDEIRO et al., 2010; MELO, 2013; VEERAKUMARI, 2015.
Myracrodruon urundeva	Aroeira; Aroeira-do-sertão; Urundeúva	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Sapindales Família: Anacardiaceae Gênero: *Myracrodruon*	Extrato acetônico das folhas e do caule	Atividade ovicida sobre *Haemonchus contortus* e inibição do desembainhamento larval.	NUNES et al.; 2008; OLIVEIRA et al., 2011.

Quadro 1 – Espécies de plantas encontradas no território brasileiro com ação antiparasitária sobre helmintos de importância para pequenos ruminantes

Nome Científico	Nome Popular	Classificação taxonômica	Preparação Avaliada	Atividade Antiparasitária	Referência
Ocimum gratissimum L.	Alfavaca-cravo	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Lamiales Família: Lamiaceae Gênero: *Ocimum*	Óleo essencial de folhas	Inibição da eclosão de ovos de *Haemonchus contortus,* sendo esse efeito justificado pela alta concentração do composto aromático eugenol.	FERRI et al., 1981; PESSOA et al., 2002; TROPICOS, 2016a;
Operculina alata	Batata-de-purga; Jalapa	Divisão: Classe: Equisetopsida Ordem: Solanales Família: Convolvulaceae Gênero: Operculina	Extrato aquoso da raiz	Extrato do pó de sua raiz mostrou ser eficiente contra helmintos.	GIRÃO; CARVALHO; LEAL;
Solanum torvum Swartz.	Casimiro; Marma; Murong	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Solanales Família: Solanceae Gênero: *Solanum*	Extrato com acetato de etil a partir de folhas	Inibição de ovos e larvas de nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes devido à presença de alcaloides e saponinas.	GHANI, 2003; KAMARAJ et al., 2011; BALACHANDRAN et al., 2012; BANGLADESH, 2014
Spigelia anthelmia	Arapabaca; Erva-lombrigueira; Lombrigueira; Espigélia.	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Gentianales Família Loganiaceae. Gênero: Spigelia	Extrato aquoso de folhas (0,173 mg/mL)	Inibição da eclosão de ovos (50 %) de *Haemonchus contortus*.	BATISTA et al., 1999; MORAIS et al., 2002
Spondias mombim	Cajamanga	Divisão: Eudicots Classe: Rosids Ordem: Sapindales Família: Anacardiaceae Gênero: *Spondias*	Extratos etanólico e aquoso de obtidos das folhas	Avaliados em testes *in vivo* e *in vitro* em ovinos, apresentando taxa de inibição de 65% sobre o desenvolvimento de nematoides gastrintestinais.	ADEMOLA et al., 2005; NERY et al., 2009
Tagetes minuta	Cravo-de-viúva; Cravo-bravo; Corai-bravo,	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Asterales Família Asteraceae Gênero: *Tagetes*	Extrato de decocção das partes aéreas (5 mg/mL)	Inibição de 100 % dos ovos de *Haemonchus contortus* e inibição completa do desembainhamento larval.	ALBUQUERQUE et al., 2007; MACEDO et al., 2012; OFORI et al., 2013

Quadro 1 – Espécies de plantas encontradas no território brasileiro com ação antiparasitária sobre helmintos de importância para pequenos ruminantes

Nome Científico	Nome Popular	Classificação taxonômica	Preparação Avaliada	Atividade Antiparasitária	Referência
Terminalia chebula Retz.	Haritaki; Chapéu Mirobâlano; Harada	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Myrtales Família: Combretaceae Gênero: *Terminalia*	Extrato acetônico de sementes	Efeito larvicida e ovicida devido à presença de triterpenoides, alcaloides, taninos hidrolisáveis e flavonoides, agindo contra nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes.	SALEEM et al., 2002; WILLIUMSON, 2002; JUANG et al., 2004; KAMARAJ et al., 2011;
Trichilia claussenii	Catiguá; Quebra machado; Catiguá-vermelho	Divisão: Magnoliophyta Classe: Magnoliopsida Ordem: Sapindales Família: Meliaceae Gênero: *Trichilia*	Extrato metanólico das folhas	Inibição dos ovos e desenvolvimento larval. Sua atividade pode estar relacionada a compostos orgânicos presentes em folhas, frutos e caule.	CALA, 2010
Zanthoxylum rhoifolium	Mamica-de-porca	Divisão: Magnoliophyta. Classe: Equisetopsida. Ordem: Sapindales. Família Rutaceae. Gênero: *Zanthoxylum*	Extrato aquoso de folhas	Redução do número de larvas superior a 95%, entretanto, se mostrou pouco eficiência no ensaio *in vivo*, sem diferença estatística significativa no OPG em relação aos caprinos tratados com ivermectina.	PENELUC et al., 2009; COSTA et al., 2014
Zingiber officinale	Gengibre	Divisão: Magnoliophyta Classe: Liliopsida Ordem: Zingiberales Família: Zingiberaceae, Gênero: *Zingiber*	Extrato aquoso do rizoma	Preparações de rizoma apresentaram efeito larvicida por possuírem interações com receptores colinérgicos, causando paralisia aspártica sobre *Haemonchus contortus, Trichostrongylus colubriformis, Trichostrongylus axei, Oesophagostomum columbianum, Strongyloides papillosus* e *Trichuris ovis.*	ADEWUNMI et al., 1990; MASS; KAMER, 2003; IQBAL et al., 2006;

2 DESCRIÇÃO BOTÂNICA DAS ESPÉCIES COM AÇÃO ANTI-HELMÍNTICA (QUADRO 1)

Acacia mearnsii – Árvore de médio a grande porte, atingindo de 8 a 15 metros de altura e 2 a 3 metros de diâmetro. Possui casca verde em árvores jovens enquanto que em adultas as casacas são de cor preta, suas folhas são bipinadas, comumente sem espinhos e flores de cor amarelo dourado brilhante (BARGALI; BARGALI, 2009).

Allium sativum - Herbácea originaria da Ásia, mas é cultivada no território brasileiro. O bulbo é a parte mais utilizada, por ser rico em constituintes bioativos (APOLINÁRIO et al., 2008). Por ser uma fonte de alicina e compostos sulfurosos voláteis, responsáveis por suas propriedades funcionais (CUPPARI, 2002).

Alpinia zerumbet - Espécie herbácea originária da Ásia e muito encontrada no Nordeste brasileiro (CORREA; LIMA; COSTA, 2010). Perene de 2 a 3 metros de altura (CORREA; LIMA; COSTA, 2010), as suas flores são brancas com regiões em rosa e floresce do fim da primavera ao início do verão (SKINNER, 2016).

Aloe ferox - Distribuída em toda a África do Sul e no Brasil, especificamente no interior de São Paulo, Santa Catarina e no Nordeste. A região Nordeste apresenta as melhores condições para o seu cultivo. Possui caule único com até 2 a 5 metros, com folhas largas, carnudas e com espinhos. Florescem entre maio e agosto, e suas flores têm cores que variam de laranja a vermelho (LEITE, 2010).

Anacardium humile – Arbustiva nativa do cerrado, encontrada com frequência em campos rupestres de todo o Brasil (RODRIGUES; CARVALHO, 2001). Espécie de hábito trepadeira, considerada planta invasiva, arbustiva hermafrodita que pode atingir cerca de 80 centímetros de altura.

Ananas comosus - Originária dos trópicos, sendo encontrada no Havaí, Japão, Índia e Américas. No Brasil, encontra-se com abundância no

Norte e Nordeste, mas também é cultivada no Sul e Sudeste (ROYAL, 2016). Possui um caule curto e grosso e as folhas crescem ao redor. A planta adulta das variedades comerciais chega a medir 1 a 1,2 metros de altura com 1 a 1,5 metros de diâmetro (REINHARDT et al., 2000).

Annona muricata - Árvore frutífera originária da América Central e comumente encontrada na região dos trópicos (FERREIRA et al., 2013), principalmente na América Central e do Sul e no Caribe (SILVA; GARCIA, 1999). No Brasil, as regiões que se destacam na produção são a Norte e a Nordeste. Sua frutificação ocorre durante todo o ano e seu fruto caracteriza-se por uma polpa branca e suculenta com sementes pretas (SILVA; GARCIA, 1999).

Annona squamosa – Planta nativa da América Tropical, predominante da região amazônica, Guianas, Sudeste, Centro-leste e Nordeste do Brasil (BARON, 2014), no qual contém pequeno porte arbóreo, 3 a 7 metros de altura; ampla coroa folhear com ramos espalhados; casca adulta marrom com cicatrizes foliares; folhas pequenas, pecioladas, verde-escuro, lanceoladas e pontiagudas com bordas sem dentes, 3 a 6 centímetros de tamanho; flores amarelo-esverdeadas, perfumadas, agrupadas em hastes finas e peludas, individualizadas ou em pequenos grupos, 2,5 centímetros de comprimento cada; fruto arredondado, em forma de coração, oval ou cónico, amarelo-esverdeado, polpa branca, comestível, docemente aromático, repleto de sementes oblongas, escuras, brilhantes e lisas (ORWA et al., 2009)

Antigonon leptopus **–** Espécie de hábito trepadeira, comumente encontrada em regiões secas. É nativa do México e bastante encontrada em regiões tropicais da Ásia, África, Caribe e nas Américas, classificada como uma planta invasiva de espécies oriundas de regiões de matas (RAJU et al., 2001). Planta herbácea e pode chegar a 15 metros de comprimento.

Artemisia annua L. – Oriunda de regiões temperadas da Ásia, conhecida na China como “sweet wormwood” ou “Qinghaosu” (KLAYMAN, 1985)

e no Brasil como erva-de-são-joão. É uma planta perene, aromática e arbustiva. Possui caule ereto e ramificado, com altura entre 0,5 a 2 metros e suas flores são amarelas e brilhantes (FERREIRA; JANICK, 2016).

Catharanthus roseus - Nativa de Madagascar e cultivada em diversas regiões, especialmente nas tropicais. Tem formato de arbusto semi-herbáceo, muito ramificado, eretos, 30 a 50 centímetros de altura; as folhas são opostas, oblongas, verde-escuro, um pouco aveludada e com a nervura central branca; flores solitárias, com 5 pétalas, geralmente nas cores rosa, violeta ou branca; os frutos são folículos germinativos com sementes escuras.

Chenopodium ambrosioides - Herbácea de pequeno porte, podendo chegar à altura de 0,4 a 1,5 metros. Oriunda de regiões tropicais, como México, porém encontradas em todas as regiões de clima temperado, como o Brasil (OLIVEIRA; FERREIRA; BARROSO, 2014).

Coriandrum sativum – Herbácea de origem mediterrânea (COSTA, 2002), porém encontrada no Brasil (ZANUSSO-JUNIOR et al., 2011). Ao analisar as propriedades do óleo essencial do fruto do coentro, observa-se a presença de monoterpenos como linalol, citronelol, geraniol, mirceno, como também a presença de ácidos graxos (ISHIKAWA et al., 2003).

Cucurbita pepo Linne - Oriunda da América do Norte e Central, é bastante comum no Brasil. É uma planta rastejante, com espinhos nas folhas e nos caules. Possui sementes esbranquiçadas e achatadas, flores solitárias e folhas simples (SOUSA et al., 2008).

Eclipta prostrata L. - Nativa e largamente distribuída pela Índia, China, Tailândia e Brasil. Planta de pequeno porte, estilo erva daninha anual, ereta, com 33-99 centímetros; caules revestidos por pelos; folhas com 3 a 10 centímetros de comprimento, opostas, verde-escuro, serrilhadas com forma variada; inflorescências pequenas de cor branca; frutescência pequena com sementes rugosas marrom claro ou escuro (BERTOLINI, 2007).

Genipa americana – Árvore de copa estreita, que pode chegar de 8 a 14 metros de altura. É uma planta nativa de áreas úmidas ou encharcadas em todo o Brasil (LORENZI, 2008).

Jatropha curcas - Nativa das Américas, na qual estão contidas mais de 170 espécies (CARELS, 2009). É uma árvore pequena de 3 a 5 metros, podendo atingir 8 a 10 metros quando em condições muito favoráveis; no seu fruto são encontradas de 1 a 3 sementes (CARELS, 2009).

Khaya senegalensis – É uma espécie caducifólia, apresentando uma inflorescência pequena com flores caracterizadas por pétalas brancas e de pequeno tamanho, (JOKER; GAMÉNÉ, 2016). De origem na região leste do Senegal foi incorporada no Brasil para a produção de madeira (VASCONCELOS, 2012).

Lespedeza cuneata - Erva daninha invasora, nativa da Ásia e Austrália, mas foi introduzida na China, Taiwan, Índia, Austrália, Estados Unidos, México, África do Sul e Brasil e se adapta bem em diferentes condições. É arbustiva, com hastes ascendentes. Em solos argilosos pode atingir até 2 metros de altura e possui uma extensa raiz principal que pode se estender até 1,2 metros. As flores são branco-creme e florescem de julho a outubro (STEVENS, 2002).

Leucaena leucocephala - *É* uma leguminosa perene, podendo atingir 20 metros de altura, produzindo sementes em grande quantidade. Uma planta nativa da América Central é extensamente cultivada para a alimentação de rebanhos brasileiros (LIDERAGRONOMIA, 2016; TROPICOS, 2016b).

Lippia sidoides – Distribuída amplamente nas regiões de clima tropical e subtropicais de todo o mundo. Ervas eretas, arbustos perenes por todo o ano, com suas folhas possuindo corola com colorido, podendo esta variar entre branco e vermelho, são de pequeno porte e quando reunidas compõem uma inflorescência do tipo racemosa (MEDONÇA, 1997).

Mangifera indica - É uma arvore com 10 a 45 metros de altura, folhas ramificadas, fruto grande com polpa amarela e com semente solitária e

ovóide (SHAH et al., 2010). Pode ser encontrada na forma nativa nas florestas do Sul e Sudeste da Ásia, tendo sido introduzida em várias regiões do mundo (GEPTS, 2016).

Melia azedarach - Utilizada como planta ornamental. Nativa da Ásia, hoje se encontra distribuída em quase todos os países tropicais e sub-tropicais (BURKS, 1997). Possui de 15 a 20 metros de altura, ramos robustos, com casca arroxeada pontilhada de amarelo e folhas caducas (BURKS, 1997). As flores têm a cor lilás e o fruto é pequeno, amarelo e arredondado.

Mentha x villosa - Espécie herbácea cultivada no Brasil (ALBURQUERQUE et al., 2007). É uma erva aromática anual que possui folhas perenes, apostas, simples, dentadas e crespas de 2 a 5 centímetros de comprimento; as flores possuem coloração branco-violácea (ADJUTO, 2008).

Momordica charantia - É um cipó herbáceo com fruto cor de ouro e com espinhos moles na superfície e sementes vermelhas. Encontrada nos trópicos e subtrópicos, é cultivada em diversas regiões do Brasil, em especial no Nordeste (BATRAN et al., 2006; MELO, 2013).

Myracrodruon urundeva - Espécie naturalmente distribuída nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste do país e que pode atingir até 30 metros de altura. Floresce entre julho e setembro e seus frutos amadurecem entre setembro e outubro, estes possuem uma única semente com 0,2 a 0,4 centímetros de diâmetro (NUNES et al., 2008; OLIVEIRA et al., 2011).

***Ocimum gratissimum* L.** - É um subarbusto anual e aromático que floresce durante todo o ano, apresentando inflorescências terminais com flores pequenas e brancas nas extremidades das ramificações e frutos-semente com quatro aquênios (FERRI et al., 1981; TROPICOS, 2016a).

Operculina alata (L) - *É uma espécie pertencente à família Convolvulaceae* com nome oficial de *Jalapa brasileira*, é conhecida como batata-de-purga. É encontrada em regiões que vão do Brasil até as Antilhas (PLANCHON;

BRETIN 1937). É uma trepadeira de aspecto ornamental, possui flores vistosas, afuniladas e rajadas e folhas grandes. Seu fruto tem formato de cápsula com uma a quatro sementes cremosas e duras. O tubérculo é a parte mais utilizada na medicina tradicional, onde podem ser encontrados seus princípios ativos e resina.

Solanum torvum **Swartz** - Nativa e altamente distribuída pelo sul da Índia, Malásia, China, Ásia e regiões tropicais da América. Árvore de pequeno-médio porte, estilo arbusto, de 2 a 4 metros de altura; folhas grandes, ovais ou estreladas, pontiagudas; flores brancas, densas e bifurcadas; frutos pequenos estilo baga, com 0,6 a 1,3 centímetros de comprimento, de coloração amarela e aspecto liso (BANGLADESH, 2014).

Spigelia anthelmia – Herbácea oriunda de regiões tropicais da América do Sul, como o Brasil (MORAIS *et al*., 2002). É uma herbácea que pode atingir 60 centímetros de altura.

Spondias mombim – Arbórea e frutífera (SILVA, 2003), pode atingir até 20 metros de altura, sendo considerada uma árvore de grande porte, caracteriza-se por folhas alternas, imparipenadas compostas, com inflorescência que variam desde o branco até atingir um tom amarelado (BRAGA, 1976).

Tagetes minuta - Espécie herbácea nativa da América do Sul (OFORI *et al*., 2013 – kew gardens) e com ocorrência espontânea no Nordeste do Brasil (DE ALBUQUERQUE et al., 2007). Pode alcançar até 2 metros de altura, suas sementes são duras e possuem de 6 a 7 milímetros de comprimento, floresce em fevereiro, junho e novembro e frutifica em março-abril, julho-setembro e dezembro-janeiro (OFORI et al., 2013).

Terminalia chebula **Retz** - Planta nativa de regiões tropicais, como Ásia, Índia, África e Brasil. Árvore de porte grande, 15 a 24 metros de altura; com coroa folhear redonda e ramos estendidos; casca marrom escuro; folhas ovais e pecioladas; flores monoicas, branco-amareladas com odor desagradável; frutas pequenas, 3-5 centímetros, verde quando imatura e cinza quando madura (BAG et al., 2013).

Trichilia claussenii - Espécie oriunda da Ásia, ocorre no Brasil nos Estados do Rio Grande do Sul, Minas Gerais e Mato Grosso (LORENZI, 2000). Árvore que pode atingir entre 6 e 12 metros de altura, com frutos de cápsula ovoide e folhas compostas.
Zanthoxylum rhoifolium – Está distribuída em toda a Amazônia, Brasil. É uma árvore de 7 a 15 metros de altura com a casca cinza esbranquiçada, com acúleos. Suas folhas são alternas e compostas e sua inflorescência ocorre no ápice dos ramos (COSTA et al., 2014).
Zingiber officinale - Planta herbácea, que pode atingir mais de 1 metro de altura. As folhas verde-escuro nascem a partir de um caule duro, grosso e subterrâneo (rizoma). As flores são tubulares, amarelo-claro e surgem em espigas (MASS; KAMER, 2003).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da contínua e também crescente bioprospecção de constituintes de origem vegetal e de seus efeitos biológicos, realizada por diferentes grupos de pesquisa no Brasil e no mundo, muitas espécies da flora brasileira ainda não foram avaliadas a respeito de seus efeitos biológicos ou de sua constituição, em termos de moléculas bioativas.

Considerando a problemática das patologias em animais de produção, causadas por helmintos gastrintestinais resistentes a drogas sintéticas comerciais, e considerando que tal problemática apresenta uma demanda atual quanto à necessidade de novas formas alternativas de controle parasitário, a fitoterapia se revela, cada dia mais, como uma estratégia verdadeiramente promissora para contribuir de forma economicamente viável e ambientalmente segura com a saúde animal.

REFERÊNCIAS

ADEMOLA, I.O.; FAGBEMI, B.O.; IDOWU, S.O. Anthelmintic activity of extracts of *Spondias mombin* against gastrointestinal nematodes of sheep: studies *in vitro* and *in vivo*. **Tropical Animal Health and Production,** v.37, n.3, p.223-35, 2005.

ADEMOLA, I.O.; FAGBEMI, B.O.; IDOWU, S.O. Evaluation of the anthelmintic activity of *Khaya senegalensis* extract against gastrointestinal nematodes of sheep: *in vitro* and *in vivo* studies. **Veterinary Parasitology**, v.122, p.151-64, 2004.

ADEWUNMI, C.O.; O.B.O. GTUITIMEIN; O.B.O.; FURU, P. Molluscicidal and antischistosomal activities of *Zingiber officinale.* **Planta Medica**. v. 56, p. 374-376, 1990.

ADJUTO, E. N. P. Caracterização morfológica e do óleo essencial de seis acessos de hortelanzinho (***Mentha*** spp.). 2008. 79 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Agrárias), Universidade de Brasília, Brasília, 2008.

AHMED, M.; LAING, M. D.; NSAHLAI, I. V. *In vitro* anthelmintic activity of crude extracts of selected medicinal plants against *Haemonchus contortus* from sheep. **Journal of helminthology**, v. 87, n. 02, p. 174-179, 2013.

ALBUQUERQUE, U. P. et al. Medicinal plants of the caatinga (semiarid) vegetation of NE Brazil: A quantitative approach. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 114, n. 3, p. 325–354, 2007.

AMIN, M.R. et al. *In vitro* anthelmintic efficacy of some indigenous medicinal plants against gastrointestinal nematodes of cattle**. Journal of the Bangladesh Agricultural University**. v. 7, p. 57–61, 2009.

APOLINÁRIO, A. C. et al. *Allium sativum* L. Como agente terapêutico para diversas patologias: Uma revisão. **Revista de Biologia e Farmácia**, v. 2, n. 1, p. 1-6, 2008.

ASTROGLE. **Eclipta Alba *(Bhringraj)* benefits and usages.** Disponível em: <http://www.astrogle.com/ayurveda/eclipta-alba-bhringraj-benefits-andusages.html>. Acesso em: 27 jun. 2016.

BAG, A.; BHATTACHARYYA, S. K.; CHATTOPADHYAY, R.R. The development of Terminalia chebula Retz. (Combretaceae) in clinical research. **Asian Pac J. Trop Biomed**, v.3, p.244–252, 2013.

BANGLADESH, M. P. ***Solanum torvum* Swartz**. 2014. Disponível em: <http://www.mpbd.info/plants/solanum-torvum.php>. Acesso em: 27 jul. 2016.

BALACHANDRAN, C. et al. Antimicrobial and Antimycobacterial Activities os Methyl Caffeate Isolated from *Solanum torvum* Swartz. Fruit. **Indian J. Microbiol**, v. 52, ed. 4, p.676-681, 2012.

BATRAN, S.A.E.S.E.; ELGENGAIHI, S.E.; SHABRAWY. O.A.E. Some toxicological studies of *Momordica charantia* L. on albino rats in normal and alloxan diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 108, p. 236-242, 2006.

BATISTA, L. M. et al. Atividade ovicida e larvicida *in vitro* das plantas *Spigelia anthelmia* e *Momordica charantia* contra o nematódeo *Haemonchus contortus*. **Ciência Animal**, Fortaleza, v. 2, n. 9, p.67-73, set. 1999.

BARON, D.; **Estudo da Compatibilidade de Atemoia (*Annona Cherimola* Mill. X *Annona Squamosa* L. Cv. 'Thompson') Enxertada em Araticum-Mirim [*Annona Emarginata* (Schltdl.) H. Rainer "Variedade Mirim"], Araticum-De-Terrafria [*Annona Emarginata* (Schltdl.) H. Rainer "Variedade Terra-Fria"] e Biribá [*Annona Mucosa* (Bail.) H. Rainer]**. 2014. 135 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas (Botânica)), Universidade Estadual Paulista – UNESP, Botucatu – SP, 2014.

BERGALI, K.; BERGALI, S. S. Acacia *nilótica:* a multipurpose leguminous pant. **Nature and Science**, v.7, p.4, 2009.

BRAGA, R. **Cajazeira. Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará**. 3.d. Mossoró: ESAM, 1976. p.103 (Coleção Mossoroensse - XLII). 1976.

BERTOLINI, L. C. T. **Delineamento de protocolo experimental para investigação da eficácia terapêutica de ativos de *Physalis angulata* e E*clipta alba* na prevenção e/ou controle de eimeriose aviária.** 124f. Tese (Mestrado em Biotecnologia Aplicada à Saúde), Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP, Ribeirão Preto - SP, 2007.

BURKS, K. C. **Melia azedarach**. Tallahassee, FL, USA: Florida Natural Areas Inventory, Florida State University, 1997. Disponível em: <www.issg.org/database/species/ecology.asp?si=636&fr=1&sts=&lang=EN>. Acesso em: 26 maio 2016.

CORDEIRO, L. N. et al. Avaliação da toxicidade e atividade anti-helmíntica de *Momordica charantia*. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**. v.12, 2010.

CARELS, N. Chapter 2: *Jatropha curcas*. In: **Advances in Botanical Research**. [s.l.] Elsevier, 2009. v. 50, p. 39–86.

CORREA, A. J. C.; LIMA, C. E.; COSTA, M. C. C. D. *Alpinia zerumbet* (Pers.) B. L. Burtt & Amp; R. M. Sm. (Zingiberaceae): survey of publications in pharmacological and chemical areas from 1987 to 2008. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 12, n. 1, p. 113–119, 2010.

COSTA, A.F. **Farmacognosia**. 6.ed. Lisboa: Fundation Calouste Gulbenkian, 1031p. 2002.

COSTA, C. C. et al. **Conhecendo Espécies de Planta da Amazônia**: Tamanqueira (*Zanthoxylum rhoifolium* Lam. – Rutaceae). 2014. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/996207/1/COM249.pdf> Acesso em: 22 maio 2016.

CUPPARI, L. **Guia de Medicina. Ambulatorial e Hospitalar. Nutrição Clínica no Adulto**. 3. ed. São Paulo: Manole, 2002. 578 p.

DHANDAPANI, R.; SABNA, B. Phytochemical constituents of some Indian medicinal plants. **Medicinal Plants Research Unit**, v.27, n.4, p. 1-8, 2008.

FATIMA, T. et al. Phytomedicinal value of *Moringa oleifera* with special reference to antiparasitics. **Pakistan Journal of Agricultural Sciences**. v. 51, p. 251-26, 2014.

FERREIRA, L. E. et al. *In vitro* anthelmintic activity of aqueous leaf extract of *Annona muricata* L. (Annonaceae) against *Haemonchus contortus* from sheep. **Experimental Parasitology**, v. 134, n. 3, p. 327–332, 2013.

FERREIRA, J.; JANICK, J. **Annual Wormwood (*Artemisia annua* L.)**. Disponível em: <www.hort.purdue.edu/newcrop/CropFactSheets/artemisia.pdf>. Acesso em: 26 maio 2016.

FERRI, M.G.; MENEZES, N.L.; MONTEIRO-SCANAVACCA, W.R. **Glossário ilustrado de botânica**. São Paulo: Nobel, 1981. 197p.

GEPTS, P. PLB143: Crop of the Day: Mango, Mangifera indica. In: **The evolution of crop plants. Dept. of Plant Sciences**, Sect. of Crop & Ecosystem Sciences: University of California, Davis. Acesso em: 28 maio 2016.

GHANI, A. Medicinal Plants of Bangladesh with chemical constituents and uses. **Asiatic Society of Bangladesh**, 5 Old Secretariate road, Nimtali, Dhaka, Bangladesh, ed.2, 2003.

GIRÃO, E. S. et al. **Plantas Medicinais no controle de Helmintos em caprinos**. 33 p. Embrapa Meio-Norte: Teresina. Documentos 87, julho 2004.

IQBAL, Z. et al. *In vivo* anthelmintic activity of ginger against gastrointestinal nematodes of sheep. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 106, p. 285–287, 2006.

ISHIKAWA, T.; KONDO, K.; KITAJIMA, J. Water-soluble constituents of coriander. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v.51, n.91, p.32-9, 2003.

JOKER, D.; GAMÉNÉ, S**. Khaya senegalensis. Humlebaek**: Danida Forest Seed Centre, (Seed Leaflet, 66). Disponível em: <http://curis.ku.dk/portallifekhayasenegalensis_int.pdf>. Acesso em: 25 maio 2016.

JUANG, L. J.; SHEU, S. J.; LIN, T. C. Determination of hydrolyzable tannins in the fruit of *Terminalia chebula* Retz. by high-performance liquid chromatography and capillary electrophoresis. **Journal of Separation Science,** v.27, ed.9, p.718-24, 2004.

KAMARAJ, C.; RAHUMAN, A. A. Efficacy of anthelmintic properties of medicinal plant extracts against *Haemonchus contortus*. **Research in Veterinary Science**, v.91 p.400–404, 2011.

KLAYMAN, D. L. Qinghaosu (Artemisinin): An antimalarial drug from China. **Science**, Washington, v. 228, n. 4703, p. 1049-1055, 1985.

LORENZI, H. *Árvores brasileiras*: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. 3. ed. Nova Odessa, SP: Plantarum, 2000. v. 1, p. 368.

KETZIS, J.K et al. *Chenopodium ambrosioides* and its essential oil as treatments for *Haemonchus contortus* and mixed adult-nematode infections in goats. Small Ruminant Research, Nova York, v. 44, n. 3, p.193-200, jun. 2002.

KLIKS, M. M. Studies on the traditional herbal anthelmintic *Chenopodium ambrosioides l.*: ethnopharmacological evaluation and clinical field trials. Social Science & Medicine, Honolu, v. 21, n. 8, p.870-886, out. 1985.

LEITE, V. R. **Avaliação toxicológica pré-clínica e atividade laxante de Aloe ferox Miller**. 2010. 94f. Dissertação – (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.

LIDER AGRONOMIA. Leucena. Disponível em: <http://www.lideragronomia.com.br/2012/02/leucena.html>. Acesso em: 28 maio 2016.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas Medicinais no Brasil**: Nativas e Exóticas. 2. ed. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum, 544 p., 2008.

MAAS, P.J.M.; KAMER, H.M. Zingiberaceae. En: Manual de Plantas de Costa Rica. Vol. III. B.E. Hammel, M.H. Grayum, C. Herrera & N. Zamora (eds.). Monographs in Systematic Botany from the Missouri Botanical Garden. v. 93, p. 846–856, 2003.

MACEDO, I. T. F. et al. *In vitro* activity of *Lantana camara*, *Alpinia zerumbet*, *Mentha villosa* and *Tagetes minuta* decoctions on *Haemonchus contortus* eggs and larvae. **Veterinary Parasitology**, v. 190, n. 3-4, p. 504–509, 2012.

MACIEL, M.V. et al. Ovicidal and larvicidal activity of *Melia azedarach* extracts on *Haemonchus contortus*. **Veterinary Parasitology**, v.140, p.98-104, 2006.

MELO, J.G.S. **Caracterização química e avaliação de atividade biológica dos metabólitos de actinobactéria endofítica isolada de *Momordica charantia* L.** Tese de Doutorado. 122f. 2013. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, Pernambuco – PE, 2013.

MENDONÇA, M. C. S. **Efeito do ácido indolbuttírico no enraizamento de estacas de alecrim-pimenta (*Lippia sidoides* Cham.)**. 1997. 22f. Dissertação - (Mestrado em Agronomia), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1997.

MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/mma-em-numeros/biodiversidade-flora> Acesso em: 27 maio 2016.

MONTEIRO, M. V. B. et al. Anthelmintic activity of *Jatropha curcas* L. seeds on *Haemonchus contortus*. **Veterinary Parasitology**, v. 182, n. 2–4, p. 259–263, 2011.

MORAIS, S. M. et al. Chemical investigation of *Spigelia anthelmia* Linn. used in Brazilian folk medicine as anthelmintic. **Revista brasileira de farmacognosia**, Maringá , v. 12 1, p. 81-82, 2002.

NATURDATA. ***Eclipta prostrata* (Linnaeus) Linnaeus.** 2011. Disponível em: <http://naturdata.com/Eclipta-prostrata-39931.htm>. Acesso em: 28 maio 2016.

NERY, P.S. et al. Efficacy of extracts of immature mango on ovine gastrointestinal nematodes. **Parasitology Research**. v. 111, p. 2467-71, 2012.

NERY, P.S.; DUARTE, E.R.; MARTINS, E.R. Eficácia de plantas para o controle de nematóides gastrintestinais de pequenos ruminantes: revisão de estudos publicados. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Botucatu, v.11, n.3, p.330-338, 2009.

NUNES, Y. R. F. et al. Ecological aspects of aroeira (*Myracrodruon urundeuva* Allemão - Anacardiceae): phenology and seed germination. **Revista Árvore**, v. 32, n. 2, p. 233–243, 2008.

OLIVEIRA, L. S. S.; FERREIRA, F. S.; BARROSO, A. M. Erva de Santa Maria (Chenopodium ambrosioides L.): Aplicações clínicas e formas tóxicas – Revisão de literatura. Jornal Brasileiro de Ciência Anima, Norte Fluminense, v. 13, n. 7, p.464-499, fev. 2014.

OLIVEIRA, L. D. R. **Plantas medicinais como alternativa para o controle De *Haemonchus contortus* em ovinos**: testes *in vitro* e *in vivo*. 2013. 74f. Dissertação (Mestrado em Ciências Animais), Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília, 2013.

MACEDO, I.T.F et al. Effect of six tropical tanniferous plant extracts on larval exsheathment of *Haemonchus contortus*. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**. v. 20, p. 155-160, 2011.

ORWA, C. et al. **Agroforestree Database**: a tree reference and selection guide version 4.0. Embrapa Caprinos - Versão Eletrônica, 2005. Disponível em: <http://www.worldagroforestry.org/sites/treedbs/treedatabases.asp>. Acesso em: 22 maio 2016.

PENELUC, T. et al. Atividade anti-helmíntica do extrato aquoso das folhas de *Zanthoxylum rhoifolium* Lam.(Rutaceae). **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 18, n. 1, p. 43-48, 2009.

PESSOA, L.M. et al. Anthelmintic activity of essential oil of *Ocimum gratissimum* Linn. and eugenol against *Haemonchus contortus.* **Veterinary Parasitology**. v. 109, p. 59–63, 2002.

PINHEIRO, A. L. et al. **Ecologia, silvicultura e tecnologia de utilização dos mognos-africanos (Khaya spp.)**. Viçosa: Sociedade Brasileira de Agrossilvicultura, p. 12, 25, 64, 69, 72, 73, 98. 2011.

PLANCHON, J.; BRETIN, P. **Precis de matiere medicale**. Volume 2. França: Librairie Maloire, 1937. 1684p.

RAJU, N JAYA; RAO, B. GANGA. ANTHELMINTIC ACTIVITIES OF ANTIGONON LEPTOPUS HOOK AND MUSSAENDA ERYTHROPHYLLA LAM. International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences, Visakhapatnam, v. 3, n. 1, p.68-69, set. 2011.

RAJU, A. J. S. et al. Floral ecology, breeding system and pollination in *Antigonon leptopus L. (Polygonaceae).* **Plant Species Biology**, v.16, p.159–164, 2001.

REINHARDT, D.H.; SOUZA, L. F., S.; CABRAL, J.R.S. **Abacaxi**: Produção: Aspectos Técnicos. 2000. Disponível em: < http://www.frutvasf.univasf.edu.br/images/abacaxi.pdf> Acesso em: 27 maio 2016.

RODRIGUES, V. E. G.; CARVALHO, D. A. **Plantas medicinais no domínio dos cerrados.** 4 ed., Lavras: UFLA, 180p., 2001.

ROSA, J. F.; JUNIOR, V. L. C. **Propriedades Biofarmacognósticas de *Catharanthus roseus* (L.) G. Don.** I SIMPÓSIO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, Centro Universitário São Camilo, São Paulo, SP, 2012.

ROYAL BOTANIC GARDENS. ***Ananas comosus* (Pineapple)**. Disponível em: < http://www.kew.org/science-conservation/plants-fungi/ananas-comosus-pineapple> Acesso em: 22 maio 2016.

SALEEM, A. et al. Inhibition of cancer cell growth by crude extract and the phenolics of *Terminalia chebula* retz. fruit. **J. Ethnopharmacol,** v.81, p.327–336, 2002.

SANTOS, W. L. C. et al. Atividades farmacológicas e toxicológicas da *Jatropha curcas* (pinhão-manso). **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 4, p. 333-336, 2008.

SHAH, K.A. et al. Mangifera Indica (Mango). Pharmacognosy Review. v. 4, p. 42–48, 2010.

SILVA, L. M. DA. **Superação de dormência de diásporos de cajazeira (*Spondias mombin* L.)** 2003. 18f. Dissertação – (Mestrado em Fitotecnia). Universidade Federal de Lavras. Minas Gerais, 2003.

SILVA, S. E. L. DA; GARCIA, T. B. **A cultura da graviolera (*Annona muricata* L.)** Manaus: Embrapa Amazônia Ocidental, 1999. 19p.

SKINNER, D. ***Alpinia zerumbet* Plant Profile**. Disponível em: <http://floridata.com/Plants/Zingiberaceae/Alpinia%20 zerumbet/599>. Acesso em: 23 de maio de 2016.

SOARES, A.M.S. et al. Anthelmintic activity *of Leucaena leucocephala* protein extracts on *Haemonchus contortus*. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**. v. 24, p. 396-401, 2015.

SOUZA, M. M. C. et al. Anthelmintic acetogenin from *Annona squamosa* L. seeds. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v.80, p.271–277, 2008.

STEVENS, S. ***Lespedeza cuneata* (Dumont-Cours.) G. Don Sericea Lespedeza, Chinese Bush Clover**. 2002. Disponível em: < http://www.invasive.org/gist/esadocs/documnts/lespcun.pdf> Acesso em: 22 maio. 2016.

SUJON, M.A. et al. Studies on medicinal plants against gastroinstestinal nematodes of goats. **Bangladesh Society for Veterinary Medicine**. v. 6, p. 179–183, 2008.

TROPICOS. *Ocimum gratissimum* L. Disponível em: <http://www.tropicos.org/Name/17600215.> Acesso em: 21 maio 2016a.

TROPICOS. *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit. Disponível em: <http://www.tropicos.org/Name/13002824>. Acesso em: 21 maio 2016b.

VASCONCELOS, A.L.C.F. **Avaliação da atividade anti-helmíntica dos óleos essenciais de *Lippia sidoides* e *croton zehntneri* sobre nematóides gastrintestinais de ovinos.** 2006. 83p. Tese (Doutorado - Área de Concentração em Reprodução e Sanidade Animal) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2006.

VASCONCELOS, R. T. DE. **Enraizamento de estacas de *Khaya senegalensis* A. Juss. em diferentes concentrações de ácido indolbutírico.** 2012. 20f. Dissertação – (Mestrado em agronomia) Universidade Estadual de São Paulo, Jaboticabal, 2012.

VEERAKUMARI ,L. Botanical anthelmintics. **Asian Journal of Science and Technology**. v. 06, p. 1881-1894, 2015.

VEERU, P.; KISHOR, M. P.; MEENAKSHI, M. Screening of medicinal plant extracts for antioxidant activity. **Journal of Medicinal Plants Research**, v.3, n.8, p.608-612, 2009.

VINUTHA, B. et al. Screening of selected Indian medicinal plants for acetylcholinesterase inhibitory activity. **Journal of Ethnopharmacology,** v.109, ed.2, p.359–363, 2007.

ZANUSSO JUNIOR, G. et al. Avaliação da atividade antiinflamatória do coentro (C*oriandrum sativum* L.) em Roedores. **Revista Brasileira Plantas Medicinais**. v.13, n.1, p.17-23, 2011.

WILLIUMSON, E. N. **Major herbs of Ayurveda.** London: Churchill Livingstone, p. 299, 2002.

CAPÍTULO 6

METODOLOGIAS DE TRIAGEM DE ANTI-HELMÍNTICOS NATURAIS

Karina Maia Paiva
Larissa Barbosa Nogueira Freitas

1 INTRODUÇÃO

Parasitas gastrintestinais afetam a saúde e a produtividade de rebanhos ovinos e caprinos em todas as regiões produtoras do Brasil e do mundo. O controle desses nematoides tem sido realizado com o uso estratégico de anti-helmínticos químicos; entretanto, a propagação de populações de nematoides com resistência múltipla às drogas sintéticas tornou indispensável a busca por novas alternativas para o seu controle (MINHO et al., 2014). Nesse contexto, a utilização de plantas que contenham moléculas bioativas (metabólitos primários e secundários) no controle de helmintos gastrintestinais tem sido foco de pesquisas, uma vez que os fitoterápicos contribuem para o desenvolvimento de aproximadamente 25% dos medicamentos modernos, representando uma fonte viável e promissora de biomoléculas de interesse farmacológico (OMS, 2012).

A etnoveterinária tem fornecido informações de grande interesse científico a respeito de plantas com potenciais atividades anti-helmínticas. Esse termo se refere à ciência que analisa e valida o conhecimento popular e suas técnicas empregadas no controle da saúde animal (ANTONIO et al., 2015).

Utilizar dados científicos sobre a composição bioquímica de vegetais é uma forma eficaz de selecionar novas plantas com potenciais proprie-

dades antiparasitárias, já que a presença de metabólitos primários e/ou secundários está relacionada a essa atividade. Dessa forma, o relato científico da presença de compostos com atividade anti-helmíntica (tais como os taninos e, atualmente, as lectinas) em espécies vegetais ainda não avaliadas quanto a essa ação biológica é um ótimo indicativo de que tais espécies podem servir como formas alternativas no controle parasitário (HOSTE et al., 2008).

2 VALIDAÇÕES CIENTÍFICAS DE PLANTAS ANTI-HELMÍNTICAS

A busca por tratamentos alternativos para infecções causadas por helmintos gastrintestinais em animais tem aumentado, principalmente devido ao desenvolvimento de resistência pelos nematoides, justificando a utilização de plantas (ou seus derivados) no controle desses parasitas. Entretanto, são necessárias análises científicas que validem a atividade antiparasitária dessas plantas, a fim de estabelecer a eficácia, o grau de toxicidade, a dose correta e a sua melhor via de administração, assim como ocorre na avaliação dos produtos sintéticos. Os testes realizados podem ser *in vitro* e *in vivo* (McGAW; ELOFF, 2008).

2.1 Testes in *vitro*

Os ensaios *in vitro* são utilizados para iniciar a pesquisa e fazer uma triagem de plantas com potencial biológico, reduzindo os custos experimentais e o tempo de pesquisa, bem como evitando o uso indiscriminado de animais de experimentação (HOSTE et al., 2008). Para a determinação do potencial anti-helmíntico de plantas, podem ser realizados testes com diferentes alvos e/ou diferentes fases do ciclo de vida parasitária (ovo ou larva), como os testes de eclosão de ovos,

de motilidade, de desenvolvimento larval, de alimentação larval e de desembainhamento larval, com o intuito de detectar o potencial antiparasitário de preparações vegetais (JACKSON; HOSTE, 2010, p. 55).

2.1.1 Teste de eclosão de ovos

Nesse ensaio, são utilizados ovos de helmintos obtidos de fezes de animais infectados. As fezes são coletadas diretamente da ampola retal dos animais para evitar a contaminação das fezes por nematoides de vida livre (COLES et al., 1992).

Após a coleta, é realizada uma contagem de ovos de helmintos por gramas de fezes (OPG) (CHAGAS et al., 2011). Nessa etapa, são pesados 4 g de fezes maceradas e, em seguida, são homogeneizadas com solução hipersaturada de cloreto de sódio (para facilitar a submersão dos ovos) e passadas por uma peneira comum para a separação dos resíduos fecais. Um pequeno volume dessa mistura é adicionado em duas células da câmara de McMaster e lido em microscópio óptico de luz para se fazer a contagem total de ovos de helmintos para indicar o grau de infecção do hospedeiro. As etapas subsequentes só são realizadas em casos em que haja infecção (CHAGAS et al., 2011).

Após a OPG, as fezes são processadas para recuperação dos ovos e diminuição dos detritos fecais para que estes não interfiram no mecanismo de ação de metabólitos vegetais. Em seguida, os ovos são submetidos aos ensaios *in vitro* (HUBERT; KERBOEUF, 1992; JACKSON; HOSTE, 2010). Para obtenção de resultados mais significativos e confiáveis, após a coleta, as amostras devem ser processadas em um prazo de até três horas, em razão do rápido desenvolvimento embrionário dos helmintos (COLES et al., 1992; CAMURÇA-VASCONCELOS et al., 2005).

O processo de recuperação dos ovos consiste em passar as fezes, homogeneizadas com água da torneira, por uma sequência de peneiras

com poros de 0,15mm, 0,10mm, 0,036mm e 0,02mm de abertura, para retenção dos ovos e separação de contaminantes. O material retido na última peneira (com diâmetro do poro de 0,02mm) deve ser lavado com água destilada e, em seguida, submetido a uma centrifugação em tubos Falcon de 15 mL (por 5 min, a 3.000rpm, em temperatura ambiente). O sobrenadante é descartado, o *pellet* é ressuspendido com solução hipersaturada de cloreto de sódio (para que haja a suspensão dos ovos) e centrifugado novamente (por 5min, a 3.000rpm, em temperatura ambiente). O sobrenadante obtido após centrifugação é filtrado em uma peneira com poros de 0,02mm e o material retido é lavado com água destilada para a recuperação dos ovos. 3 alíquotas de 40 µL desse lavado (material recuperado) são lidas em microscópio óptico de luz, a fim de verificar a quantidade de ovos presentes e, por fim, calcular a média da quantidade total de ovos (HUBERT; KERBOEUF, 1992).

Os ovos recuperados são colocados em placas de cultivo, em contato com as preparações que estão sendo testadas quanto ao potencial anti-helmíntico, tais como os extratos vegetais (bem como o controle positivo e negativo). Os ensaios são incubados por 48 horas, a 27°C. Após o período de incubação são adicionadas duas gotas de lugol em cada poço, para promover a paralisação do desenvolvimento dos parasitas e se realizar a contagem de ovos e de larvas eclodidas, através de microscópico óptico de luz (COLES et al., 1992).

2.1.2 Teste de motilidade larvar

Esse ensaio tem o objetivo de avaliar o efeito de potenciais anti-helmínticos capazes de causar a paralisia na musculatura somática de larvas no terceiro estágio (L3), obtidas a partir de coproculturas (UENO; GONÇALVES, 1998; FORTES et al., 2013). As L3 são incubadas junto às preparações que estão sendo testadas (bem como o

controle positivo e negativo) por um período variável de tempo (24, 48 ou 72 horas). Após período de incubação, é avaliada a motilidade das larvas L3. Essa avaliação é realizada através da observação das larvas L3 que foram capazes (ou não) de atravessar o gel de ágar e peneiras; a separação de larvas que migram e larvas que não migram (não atravessam o ágar e a peneira) resulta em uma quantificação confiável (DEMELER et al., 2010).

2.1.3 Teste de desenvolvimento larval

Esse teste é utilizado para avaliar o potencial anti-helmíntico de materiais (vegetais ou não) sobre o desenvolvimento larval. São necessários ovos recuperados de nematoides, assim como no teste de eclosão de ovos. Os ovos são cultivados em placas por um determinado período de tempo para a obtenção de larvas infectantes. O cultivo dos ovos é realizado em presença de *Escherichia coli* liofilizada (fonte nutricional para as larvas que irão eclodir), antifúngico (para o controle de crescimento fúngico, impedindo a contaminação) e meio nutritivo (por 48h, a 27°C), até a eclosão dos ovos em larvas de primeiro estágio (L1) (BIZIMENYERA et al., 2006). Após o período de incubação, são adicionadas as preparações que estão sendo testadas (bem como o controle positivo e negativo). O ensaio é incubado novamente (por 5 dias, a 27°C). Em seguida, o lugol é adicionado e é realizada a leitura em microscópio óptico de luz para se determinar o percentual de larvas em suas diferentes fases de desenvolvimento (L1 e L3) e, assim, avaliar a preparação (vegetal ou não) quanto ao potencial de inibição do desenvolvimento larval para L3 (HUBERT; KERBOUEF, 1992; *BIZIMENYERA et al.,* 2006).

2.1.4 Teste de alimentação larval

Esse ensaio é utilizado para avaliar o efeito de preparações no comportamento de alimentação de larvas de nematoides no primeiro estágio (L1). As larvas são expostas em contato com o produto em teste (por exemplo, preparações vegetais, bem como o controle positivo e negativo) por um determinado período e, posteriormente, são alimentadas com *E. coli* liofilizada, marcada com isotiocianato de fluoresceína. Após um período de incubação, as larvas que se alimentaram podem ser observadas em microscópio de fluorescência invertido, através da detecção da fluorescência de *E. coli* marcando o intestino das larvas (JACKSON; HOSTE, 2010).

2.1.5 Teste de inibição do desembainhamento larval

Com o objetivo de analisar o efeito de um produto em teste (por exemplo, preparações vegetais, bem como o controle positivo e negativo) sobre a inibição do desembainhamento larval, esse teste utiliza larvas L3 recuperadas de coproculturas. Em tubos Falcon de 15 mL, adiciona-se 1,5 mL de uma solução contendo larvas L3 e adiciona-se também 10 mL do produto em teste; após homogeneização, o material é incubado a 22 °C, por 3 h. Após a incubação, o material é centrifugado (por 2 min, a 3000 rpm, em temperatura ambiente) e o sobrenadante (produto em teste) é descartado. Ao *pellet* obtido é adicionado PBS (tampão fosfato de sódio, pH 7,2) e o material é submetido a uma nova centrifugação (a fim de remover o produto em teste que ainda possa estar em contato com as larvas). Essa etapa de lavagem com PBS deve ser realizada três vezes e, ao final da última lavagem, é descartado o sobrenadante e as larvas são recuperadas (1,5 mL de solução larval em PBS) (MINHO et al., 2014).

Em placas de cultivo (placas de 24 poços), o produto em teste é avaliado. Geralmente, utilizam-se as fileiras da placa para avaliar o produto em teste em diferentes concentrações, enquanto as colunas representam o tempo de reação que ocorre entre as larvas e a solução de hipoclorito (solução de desembainhamento). A cada poço, são adicionados 100 µL de solução larval homogeneizada e também 1,4 mL de solução de desembainhamento. Após 10 min de incubação, são adicionadas duas gotas de lugol nos poços da primeira coluna do ensaio; após 20 min, o lugol é adicionado nos poços da segunda coluna, e assim por diante, até que todas as colunas tenham recebido o lugol. Em seguida, as larvas são examinadas em microscópio invertido, quanto à presença ou ausência da cutícula para determinar a porcentagem de inibição do desembainhamento larvar (MINHO et al., 2014).

2.2 Testes *in vivo*

A validação científica de plantas medicinais com atividade anti-helmíntica exige a realização de testes *in vitro* e também *in vivo* para a determinação da sua eficácia. A eficácia das amostras com potencial anti-helmíntico pode ser determinada pelo teste da redução de contagem de ovos nas fezes (TRCOF), o qual fornece uma estimativa da diminuição na excreção de ovos, comparando-se dados obtidos antes e após o tratamento do animal com a preparação em teste (TAYLOR et al., 2002). O diagnóstico obtido pelo TRCOF proporciona informações relevantes para a orientação e a validação quanto ao uso de preparações com atividade antiparasitária (EMBRAPA, 2009).

Após a obtenção de resultados através dos testes *in vitro*, é possível realizar a seleção inicial da atividade anti-helmíntica das preparações avaliadas (como extratos e frações proteicas, por exemplo). Dessa forma, parte-se para a validação através da aplicação experimental *in vivo*,

primeiramente utilizando animais de laboratório (testes pré-clínicos e toxicológicos) e, em seguida, utilizando testes específicos em espécies de interesse econômico, para indicação terapêutica (HOSTE et al., 2008).

2.2.1 Testes pré-clínicos de eficácia *in vivo*

Os testes pré-clínicos são aqueles realizados em animais experimentais de laboratório, enquanto os testes clínicos são os realizados diretamente na espécie alvo de interesse. A avaliação clínica dessas espécies deve ser realizada após a realização de testes toxicológicos, nos quais é definida a dose mínima necessária de um determinado produto para causar a letalidade de 50% do número total de animais submetidos ao tratamento com o referido produto, chamada de DL50. Os testes pré-clínicos eficazes são os que utilizam animais naturalmente ou artificialmente infectados. Os resultados desses testes são avaliados comparando em percentuais os grupos de animais tratados (com um determinado produto em teste) com grupos de animais não tratados (CAMURÇA-VASCONCELOS et al., 2005).

2.2.1.1 Animais de experimentação

Os roedores são os animais mais utilizados como modelos experimentais, por apresentarem diversas vantagens operacionais e por permitirem o uso de maior número de animais por grupo. Assim, pode-se confirmar a possível atividade antiparasitária *in vivo*, de acordo com os resultados dos testes *in vitro*, bem como se torna mais fácil a determinação da dose de um produto em teste a ser aplicado *in vivo*, nos animais de interesse. Os animais mais utilizados para essa finalidade são os roedores das espécies *Nippostrongylus brasiliensis* e *Heligmosomoides polygyrus,* por

demonstrarem grande eficácia na elucidação da atividade biológica de um produto em teste (ROJAS et al., 2006).

Outro tipo de roedor utilizado para testes parasitários é o tipo mutante nude, o qual possui um gene modificado que provoca características, tais como ausência de pelos e deficiência no sistema imune (ocasionada pela diminuição de células T $CD4^+$ e $CD8^+$), o que torna esses animais alvos de pesquisas científicas, como aquelas envolvendo testes de resistência a nematoides gastrintestinais (GILL; WATSON; BRANDON, 1993; FOSTER et al., 1983).

No entanto, a fisiologia desses animais difere da maioria dos pequenos ruminantes, o que pode vir a comprometer os resultados obtidos em pesquisas envolvendo ensaios parasitários, uma vez que a metabolização das partículas no rúmen dos pequenos ruminantes é específica e pode ocorrer também uma interação diferenciada entre as preparações avaliadas como anti-helmínticas (por exemplo, preparações de origem vegetal) e seus parasitas gastrintestinais (HOSTE et al., 2008).

2.2.2 Testes toxicológicos

Os testes toxicológicos são importantes para determinar a segurança na utilização de plantas para o controle parasitário em animais. A avaliação de toxicidade envolve a verificação dos efeitos que se obtém após a administração direta no animal (toxicidade aguda) ou após administrações consecutivas (toxicidade crônica). Alguns estudos toxicológicos, como os reprodutivos, neurotóxicos, teratogênicos, mutagênicos e carcinogênicos permitem uma avaliação minuciosa da toxicidade de amostras de origem vegetal (CAMURÇA-VASCONCELOS et al., 2005). Os estudos toxicológicos, quando aplicados em animais experimentais e sob condições controladas de laboratório, permitem a elucidação dos efeitos de determinadas substâncias, as quais podem

causar efeitos similares em seres humanos ou em outras espécies de interesse (BARROS; DAVINO, 1996).

2.2.3 Testes clínicos de eficácia *in vivo*

Após a realização dos testes pré-clínicos, se comprovada a não toxicidade das amostras avaliadas como anti-helmínticas, em seguida são realizados os testes clínicos de determinação da eficácia do produto, utilizando-se a espécie-alvo para determinar o efeito anti-helmíntico das amostras obtidas de plantas medicinais sobre o animal de interesse. Os testes, em sua maioria, são desenvolvidos com o intuito de avaliar a resistência adquirida por nematoides ao uso de anti-helmínticos sintéticos comercializados. Esses testes procuram determinar a eficácia das amostras vegetais contra os nematoides em animais de produção, dentre eles, os mais comumente utilizados são o TRCOF e o teste controlado (CAMURÇA-VASCONCELOS et al., 2005).

O TRCOF demonstra a estimativa da eficácia anti-helmíntica de uma amostra através da comparação da contagem de ovos nas fezes antes e após o tratamento com determinada preparação. Testes anteriormente realizados demonstraram uma boa correlação na redução de ovos de *Haemonchus contortus* pelo TRCOF. Já o teste controlado é realizado por meio da recuperação dos parasitas que foram excretados nas fezes, após o tratamento com determinada preparação, comparando-se esses parasitas com os presentes no trato gastrintestinal do animal, através de necropsia. Embora seja um teste mais reprodutível e confiável, os altos custos e exigência de mão de obra qualificada inviabilizam o teste na maioria dos casos (TAYLOR et al., 2002).

3 UTILIZAÇÃO DE FITOTERÁPICOS

Existem dois métodos para utilização de plantas no controle parasitário, nos quais as plantas podem ser classificadas como plantas nutracêuticas e plantas medicinais. Essa distinção se refere ao método de uso e caracterização dos recursos naturais, assim como se refere também à eficácia na validação científica contra os nematoides gastrointestinais e aos seus potenciais efeitos negativos sobre os mesmos (GITHIORI; ATHANASIADOU; THAMSBORG, 2006). Considerando que a definição de nutracêutico é mais relacionada ao conceito de alimentação ou produtos considerados aditivos alimentares, a utilização de plantas medicinais (como fitoterápicos) se aproxima do conceito de um medicamento passível de comercialização (HOSTE et al., 2008).

3.1 Nutracêuticos

Os nutracêuticos são alimentos com funções medicamentosas que em sua composição possuem substâncias capazes de trazer benefícios ao organismo. Na alimentação animal, os nutracêuticos são geralmente utilizados na forma de plantas cruas para elaboração de forragens (SANDOVAL-CASTRO et al., 2012). Devido à ampla utilização de plantas medicinais na medicina tradicional, essas espécies podem ser consideradas seguras; porém, os nutracêuticos são geralmente considerados tóxicos aos animais, devido a possuírem em sua composição moléculas que podem promover toxicidade ao animal, dependendo de sua cinética e distribuição no organismo (ZEISEL, 1999). Portanto, não devem ser utilizados como forma eficaz de controle de doenças. Dessa forma, recomenda-se a utilização de medicamentos oriundos de plantas consideradas medicinais e a elucidação de biomoléculas ativas responsáveis pela atividade antiparasitária (HOSTE et al., 2008).

3.2 Plantas medicinais

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma planta medicinal é todo e qualquer espécime vegetal que possui substâncias terapêuticas ou que possam atuar como princípio ativo na síntese de fármacos. Tais substâncias devem estar presentes em um ou mais órgãos da planta (OMS, 2002). A utilização de plantas medicinais para o tratamento de enfermidades, a fitoterapia, tem despertado grande interesse na área médica, mostrando-se bastante promissora também na medicina animal em avaliações de atividade antiparasitária (CHAGAS et al., 2008).

A validação de substâncias fitoterápicas como anti-helmínticas inicia-se com a obtenção de extratos provindos das plantas, com propriedades bioativas e com a realização de diversos testes qualitativos (HOSTE et al., 2011). Além dos fatores ambientais e das plantas selecionadas, deve-se considerar os fatores intrínsecos relacionados ao animal de interesse. Em se tratando especialmente dos ruminantes, o sistema ruminal desses animais pode influenciar na metabolização de substâncias vegetais administradas oralmente, de forma que compostos ativos que apresentaram bons resultados *in vitro* podem sofrer variações estruturais devido ao ambiente do rúmen, perdendo assim sua atividade *in vivo* (SANTOS et al., 2012). A pesquisa envolvendo plantas medicinais tem revelado essas plantas como fontes ricas em substâncias bioativas para o controle parasitário, apresentando-as como uma alternativa ao uso dos anti-helmínticos sintéticos utilizados.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A boa análise na seleção de uma planta medicinal, o delineamento de protocolos adequados para obtenção de amostras que podem ser admi-

nistradas em animais (considerando a correta forma de administração e a definição de doses eficientes a serem empregadas), bem como a correta avaliação de atividade antiparasitária e de eficiência por testes adequados conduzem aos resultados confiáveis na validação de testes anti-helmínticos. Os resultados da eficácia desses experimentos devem ser aproveitados para orientar a escolha de plantas mais adequadas ao controle parasitário que se mostrem eficazes para a aplicação em animais ruminantes de produção, evidenciando a fitoterapia como uma alternativa segura e promissora no combate aos nematoides gastrintestinais que acometem esses animais.

REFERÊNCIAS

ANTONIO, R. L. et al. Investigation of urban ethnoveterinary in three veterinary clinics at east zone of São Paulo city, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 173, p. 183-190, 2015.

BARROS, S.B.M., DAVINO, S.C. **Avaliação da toxicidade**. In: OGA, S. Fundamentos detoxicologia. São Paulo: Atheneu, 1996.

BIZIMENYERA, E. S. et al. *In vitro* activity of *Peltophorum africanum* Sond.(Fabaceae) extracts on the egg hatching and larval development of the parasitic nematode *Trichostrongylus colubriformis*. **Veterinary Parasitolog**y, v. 142, n. 3, p. 336-343, 2006.

CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L. F. et al. Validação de plantas medicinais com atividade anti-helmíntica. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 7, n. 3, p. 97-106, 2005.

CHAGAS, A.C.S. et al. Anthelmintic efficacy of neem (*Azadirachta indica* A. Juss) and the homeopathic product Fator Vermes in Morada Nova sheep. **Veterinary Parasitology**, v. 151, p. 68-73, 2008.

CHAGAS, A. C. S.; NICIURA, S. C. M.; MOLENTO, M. B. **Manual Prático**: metodologias de diagnóstico da resistência e de detecção de substâncias ativas em parasitas de ruminantes. Embrapa Informação Tecnológica, Brasília, DF. 153p. 2011.

COLES, G. C. et al. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. **Veterinary parasitology**, v. 44, n. 1, p. 35-44, 1992.

DEMELER, J.; KÜTTLER, U.; VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. Adaptation and evaluation of three different in vitro tests for the detection of resistance to anthelmintics in gastro intestinal nematodes of cattle. **Veterinary parasitology**, v. 170, p. 61-70, 2010.

EMBRAPA, NICIURA, S. C. M.; VERÍSSIMO, C. J.; MOLENTO, M. B. (Ed.). **Determinação da Eficácia Anti- Helmíntica em Rebanhos Ovinos**: Metodologia da Colheita de Amostras e de Informações de Manejo Zossanitáio. 2009. Disponível em: <www.cppse.embrapa.br/sites/default/files/principal/.../Documentos91.pdf>. Acesso em: 27 maio 2016.

GITHIORI, J. B.; ATHANASIADOU, S.; THAMSBORG, S. M. Use of plants in novel approaches for control of gastrointestinal helminths in livestock with emphasis on small ruminants. Veterinary Parasitology, v. 139, p. 308-320, 2006.

GILL HS, WATSON DL, BRANDON MR. Monoclonal antibody to CD4+ T cells abrogates genetic resistance to *Haemonchus contortus* in sheep**. Immunology**.78 v.1; 43-49, 1993.

FOSTER, H.; SMALL, D.; FOX, G. (Eds.). *The Mouse in Biomedical Research*. New York: **Academic Press**, 1983.

HOSTE, H.; TORRES- ACOSTA, J. F. J. Non chemical control of helminths in ruminants: Adapting solution for changing worms in a changing world. **Veterinary Parasitology**, v. 180, p. 144-154, 2011.

HOSTE, H. et al. Identification and validation of bioactive plants for the control of gastrointestinal nematodes in small ruminants. **Tropical biomedicine**, v. 25, n. 1, p. 56-72, 2008.

HUBERT, J.; KERBOEUF, D. A microlarval development assay for the detection of anthelmintic resistance in sheep nematodes. **Veterinay Records**, v.130, p.442-446, 1992.

JACKSON, F.; HOSTE, H. *In vitro* methods for the primary screening of plant products for direct ctivity against ruminant gastrointestinal nematodes. In: VERCOE, P. E.; MAKKAR, H. P. S.; SCHLINK, A. C. (Orgs). ***In Vitro* Screening of Plant Resources for Extra-nutritional Attributes in Ruminants: Nuclear and Related Methodologies**. Dordrecht: Springer Science & Business Media, 2010. 247p.

MINHO, A.P.; GRANADA, R.L.; DOMINGUES, R. **Teste de inibição do desembainhamento larvar.** Rio Grande do Sul: EMBRAPA, 2014. 8p. (Comunicado Técnico 87).

McGAW, L. J.; ELOFF, J. N. Ethnoveterinary use of southern African plants and scientific evaluation of their medicinal properties. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 119, n. 3, p. 559-574, 2008.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SAÚDE (OMS). **Estratégia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005**. Genebra 2002. 67p. <Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_TRM_2002.1_spa.pdf>. Acesso em: 26 maio 2016

ROJAS, D.K. et al. Impact of condensed tannins from tropical forages on *Haemonchus contortus* burdens in *Mongolian gerbils* (*Meriones unguiculatus*) and pelibuey lambs. **Veterinary Parasitology** v.128, p. 218-228, 2006.

SANDOVAL-CASTRO, C.A. et al. Using plant bioactive materials to control gastrointestinal tract helminths in livestock. Animal Feed Science and Technology, v. 176, p. 192-201, 2012.

SANTOS, F. C. C.; VOGEL, F. S. F.; MONTEIRO, S. G. Extrato aquoso de alho (Allium *sativum*) sobre nematódeos gastrointestinais de ovinos. **Revista Brasileira de Agroecologia**, v. 7, p. 139-144, 2012.

SILVA, W. M. O.; SOUZA, G. F. X.; VIEIRA, P. B. Uso popular de plantas medicinais na promoção da saúde animal em assentamentos rurais de Seropédica–RJ. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 20, n. 1, p. 32-36, 2013.

TAYLOR, M.A.; HURT, K.R.; GOODYEAR, K.L. Anthelmintic resistance detection methods. **Veterinary Parasitology**, v.103, n.3, p.183-94, 2002.

UENO, H.; GONÇALVES, P.C. **Manual para diagnóstico das helmintoses de ruminantes**. 4.ed. JICA, 1998. 166p.

ZEISEL, S.H. Regulation of “nutraceuticals”. **Science,** v. 285, p. 1853-1855, 1999.

CAPÍTULO 7

PLANTAS DO SEMIÁRIDO COM AÇÃO ANTIPARASITÁRIA

Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra
Michele Dalvina Correia da Silva

No Estado do Rio Grande do Norte, a ovinocaprinocultura se tornou uma alternativa para aumentar a renda na região (ANDRÉ JÚNIOR, 2013). Porém, erros de manejo associados ao parasitismo por nematoides gastrintestinais têm sido um dos principais problemas sanitários responsáveis por grandes perdas econômicas devido à redução na produtividade, mortalidade de animais e gastos com vermífugos (AMARANTE, 2009).

Uma diversidade anti-helmíntica foi utilizada nos caprinos e ovinos da região com o intuito de amenizar as perdas. Porém, a utilização indiscriminada dos medicamentos químicos encontrados na área comercial promoveu a disseminação da resistência parasitária. Assim, com o intuito de realizar um diagnóstico dessa resistência, o Laboratório de Imunologia e Parasitologia Molecular, localizado no Bloco de Laboratórios da Ecologia e Biotecnologia da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), iniciou em 2010, em parceria com a Associação dos Criadores de Caprinos e Ovinos em Mossoró (ASCCOM), pesquisas de diagnóstico de resistência *in vivo* através da contagem da redução do número de ovos nas fezes para realizar mapeamento e dimensão da resistência na região.

Os resultados não foram divergentes das outras regiões do mundo, diagnosticando um quadro generalizado da resistência antiparasitária

a todos os princípios ativos mais comuns encontrados no mercado regional. Assim, com o intuito de auxiliar ao produtor com novas alternativas de controle parasitário, o Laboratório de Imunologia e Parasitologia Molecular associado ao Laboratório de Biologia Celular e Molecular (também localizado no Bloco de Laboratórios da Ecologia e Biotecnologia da UFERSA) iniciou, em 2011, pesquisas para avaliar formas de controle alternativo, com ênfase na fitoterapia.

A fitoterapia no controle das verminoses tem sido considerada como alternativa viável, com potencial para reduzir o uso de anti-helmínticos, prolongando a vida útil dos produtos químicos disponíveis. Assim, a bioprospecção de plantas utilizadas com potencial farmacológico em animais pode indicar caminhos promissores para o desenvolvimento de bioprodutos potencialmente úteis, inclusive de forma comercial (ELOFF et al., 2010).

Em termos de inovações, a biotecnologia pode contribuir promovendo transformações tecnológicas importantes e, ao mesmo tempo, provocando impactos sociais diretos. No caso dos fitoterápicos, o estudo quanto à manipulação sustentável de plantas para o desenvolvimento de bioprodutos tem contribuído para a geração de renda no mundo, em torno de bilhões de dólares, com os medicamentos produzidos a partir de componentes ativos oriundos de plantas de países tropicais, como Brasil. Assim, a utilização de fitoterápicos tem relevância considerável devido a seu aspecto econômico e social entre os pequenos produtores rurais, devido a sua alta disponibilidade, baixa toxicidade, risco mínimo de efeitos colaterais e baixo custo, tornando-se uma realidade muito comum na zona rural do Nordeste brasileiro.

Considerando a problemática das parasitoses em pequenos ruminantes, bem como o evidente potencial farmacológico de plantas, os laboratórios já referidos iniciaram uma ampla revisão sobre plantas com atividades biológicas já descritas na literatura, com ênfase naquelas oriundas da região semiárida do Nordeste do Brasil. Foi constatado que

há uma grande variedade de espécies com propriedades farmacológicas (tal como ação contra patógenos), para as quais há ainda ausência de literatura específica quanto às suas potenciais ações parasiticidas avaliadas por testes de resistência parasitária. Desde então, espécies medicinais têm sido selecionadas, coletadas, taxonomicamente identificadas (pelo botânico responsável pelo Herbário Dárdano de Andrade Lima, do Departamento de Ciências Vegetais da UFERSA, onde todas as exsicatas estão sendo depositadas) e investigadas quanto à propriedade carrapaticida e anti-helmíntica sobre nematoides resistentes a drogas comerciais.

Todas as plantas têm seus tecidos alvos de investigação coletados, limpos, secos e submetidos a processos experimentais para a obtenção de extratos e frações proteicas. Tais preparações são submetidas a ensaios *in vitro* para detecção de lectinas bioativas - proteínas capazes de interagir com glicoconjugados, de forma específica e reversível, promovendo efeitos biológicos variados – e a testes *in vitro* (utilizando ovos e larvas recuperados de amostras fecais de pequenos ruminantes) para detecção de atividade anti-helmíntica e (utilizando carrapatos recuperados de animais) para atividade carrapaticida.

Algumas dessas espécies vegetais já foram inicialmente analisadas (Tabela 1) através do desenvolvimento de atividades de extensão e pesquisa envolvendo discentes de graduação e pós-graduação. Os resultados obtidos quanto aos efeitos anti-helmínticos dessas e outras espécies em análise podem contribuir para o desenvolvimento de bioprodutos úteis ao produtor rural como alternativas viáveis para o controle parasitário nos pequenos ruminantes. Os resultados obtidos pelo grupo de pesquisadores dos referidos laboratórios sugerem que a ação anti-helmíntica das preparações obtidas a partir dos tecidos vegetais pode estar associada à presença de proteínas biologicamente ativas, tais como as lectinas (o que tem sido cientificamente relatado por alguns autores nos últimos anos), além da possível presença de

metabólitos secundários, como os taninos (o que é classicamente relatado pela literatura científica).

Tabela 1. Espécies vegetais distribuídas na região semiárida do Brasil, avaliadas quanto ao potencial antiparasitário de suas preparações proteicas.

(continua)

<table>
<tr><th colspan="2">Espécie vegetal</th><th rowspan="2">Pesquisa desenvolvida</th></tr>
<tr><th>Nome científico</th><th>Nome popular</th></tr>
<tr><td>Antigonon leptopus</td><td>amor agarradinho</td><td rowspan="2">Caracterização de atividade lectínica e de ação anti-helmíntica in vitro sobre nematódeos gastrointestinais de amostras protéicas obtidas de Antigonon letopus e Phyllanthus niruri.

Potential anthelmintic from proteic extract of Phyllanthus niruri on hatching eggs of goat endoparasite nematodes.

Avaliação da ação contra endoparasitas in vitro de preparações lectínicas obtidas de plantas medicinais da Caatinga.</td></tr>
<tr><td>Phyllanthus niruri</td><td>quebra pedra</td></tr>
<tr><td>Stemodia maritima</td><td>melosa</td><td>Potential anthelmintic from Stemodia maritima extracts on hatching eggs of goat endoparasite nematodes.</td></tr>
</table>

Tabela 1. Espécies vegetais distribuídas na região semiárida do Brasil, avaliadas quanto ao potencial antiparasitário de suas preparações proteicas.

(continuação)

Espécie vegetal		Pesquisa desenvolvida
Nome científico	Nome popular	
Phoradendron affine	erva de passarinho	Obtenção de preparações proteicas de plantas medicinais para caracterização de atividade lectínica e de ação anti-helmíntica sobre ovos de parasitas gastrointestinais.
Annona squamosa	pinha	Avaliação *in vitro* do extrato aquoso de *Annona squamosa* (Linn) sobre *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (ACARI: IXODIDAE).
Combretum leprosum	mofumbo	Avaliação da atividade anti-helmíntica *in vitro* de preparações protéicas de *Combretum leprosum* Mart. sobre ovos e larvas de nematóides gastrintestinais de caprinos. Purificação Parcial e Caracterização e efeito anti-helmíntico de preparações proteicas das sementes de *Combretum leprosum* Mart.

Tabela 1. Espécies vegetais distribuídas na região semiárida do Brasil, avaliadas quanto ao potencial antiparasitário de suas preparações proteicas.

(conclusão)

Espécie vegetal		Pesquisa desenvolvida
Nome científico	Nome popular	
Cassia fistula	chuva de ouro	Avaliação da atividade anti-helmíntica *in vitro* de preparações proteicas de *Cassia fistula* Linn. sobre ovos e larvas de nematodeos gastrintestinais de caprinos.
Handroanthus impetiginosus	ipê roxo	Detecção da atividade lectínica em plantas do gênero *Handroanthus* (sin Tabebuia) e atividade pro-inflamatória de uma fração proteica de *Handroanthus impetiginosus.*
Mimosa tenuiflora	jurema preta	Propriedade anti-helmíntica de preparações protéicas com atividade lectínica de *Mimosa tenuiflora* sobre endoparasitos gastrintestinais de caprinos.

REFERÊNCIAS

AMARANTE, A.F.T. Nematoides gastrintestinais em ovinos. In: CAVALTANTE, A.C.R. et al. (Org.). **Doenças parasitárias de caprinos e ovinos**: epidemiologia e controle. Brasília: Embrapa, 2009. cap. 1, p.35.

ANDRÉ-JUNIOR, J. **Sistema de produção misto de caprino na região central do Estado do Rio Grande do Norte.** 2013. 74f. Dissertação (Mestrado em Produção Animal), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2013.

ELOFF, J. N.; McGAW, L. J. Methods for Evaluating Efficacy of Ethnoveterinary Medicinal Plants. In: KATERERE, D. R.; LUSEBA, D. **Ethnoveterinary botanical medicine**: herbal medicine for animal health, 2010. 450p.

CAPÍTULO 8

PERSPECTIVAS BIOTECNOLÓGICAS PARA O CONTROLE PARASITÁRIO

Mário Luan Silva de Medeiros
Mirna Samara Dié Alves

1 INTRODUÇÃO

A Biotecnologia é definida como sendo uma grande área que realiza processos e serviços com a utilização de ferramentas biológicas, os seres vivos e seus constituintes, de forma a proporcionar soluções para problemáticas evidentes na modernidade (ORGANIZAÇÃO, RECONSTRUÇÃO E TRABALHO, 2016). O advento da Biotecnologia colocou em evidência a ampla diversidade de aplicações de suas ferramentas, com o objetivo de alcançar prosperidade e sucesso no desenvolvimento de bens (entre eles, produtos amplamente biotecnológicos) e serviços para distintas áreas do conhecimento.

Nessa perspectiva, evidenciando a grande problemática das doenças parasitárias e a consequente importância dos nematoides gastrintestinais como sendo um fator criterioso no comércio e criação de pequenos ruminantes, a Biotecnologia disponibiliza ferramentas promissoras as quais podem auxiliar no desenvolvimento de novas tecnologias para o controle desses parasitas.

A influência negativa e direta dos helmintos gastrintestinais no setor agropecuário é, sobretudo, agravada pela resistência parasitária.

A resistência a anti-helmínticos é uma realidade que tem intensificado os danos causados aos pequenos ruminantes, demonstrando a necessidade de desenvolvimento de novas técnicas biotecnológicas que envolvam, preferencialmente, o uso de produtos de origem natural (produtos não sintéticos) para o tratamento animal.

Uma das principais formas de aplicação da Biotecnologia como ferramenta de trabalho nesse horizonte se caracteriza, principalmente, na utilização de estruturas complexas nanométricas. Esse processo se baseia no desenvolvimento de nanopartículas, com a possibilidade de alojar internamente fármacos e com o intuito de atingir exatamente o alvo desejado, ocasionando menor toxicidade e maior eficácia terapêutica (SANTOS, 2016). Em adição, salienta-se também a utilização de técnicas de engenharia genética para o desenvolvimento de vacinas terapêuticas que permitam a imunização e a obtenção de animais resistentes.

Dessa forma, a exploração da Biotecnologia e suas técnicas, nesse campo de pesquisa, propõe de forma promissora o desenvolvimento de variados métodos alternativos para o melhor controle de nematoides gastrintestinais que infectam animais de produção, com a consequente redução no uso dos anti-helmínticos sintéticos e no desenvolvimento da resistência.

2 NANOBIOTECNOLOGIA PARA O DESENVOLVIMENTO DE CARREADORES DE DROGAS

Nos últimos anos, pesquisas vêm sendo realizadas com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade e ação biológica de diversos químicos sintéticos e dos fitoterápicos, através da associação de ambos os tipos de medicamentos a moléculas carreadoras. A potencialização da atividade terapêutica de fármacos, graças ao encapsulamento, pode levar a uma diminuição no número de administrações do químico

(KHAN et al., 2015). Essa característica vantajosa colaboraria com a redução do desenvolvimento de resistência anti-helmíntica a um químico sintético específico. O nanoencapsulamento e o uso adequado desses medicamentos podem ser, portanto, uma alternativa viável para o tratamento das helmintoses gastrintestinais de pequenos ruminantes.

A nanobiotecnologia se caracteriza como sendo uma tecnologia a qual trabalha com processos biotecnológicos na formulação de materiais em escala nanométrica. Nesse caso, para a entrega controlada de biomedicamentos. As aplicações associadas com a tecnologia de nanopartículas contendo moléculas químicas biologicamente ativas são novas tendências de abordagens para liberação controlada, entrega em alvo/sítio específico e melhoria da biodisponibilidade do material. Cápsulas de polímeros formuladas em nanoescala têm as vantagens de degradação, liberação do químico com padrão de controle e alta absorção no local específico (KHAN et al., 2015).

Exemplos de materiais utilizados na nanobiotecnologia são os materiais poliméricos sintéticos ou naturais (biopolímeros) que apresentam diversas aplicações biológicas; dentre estas, os polímeros vêm sendo altamente empregados como moléculas carreadoras de fármacos. De maneira geral, os biopolímeros são moléculas biodegradáveis e biocompatíveis, passíveis de utilização em seres vivos.

Na área de pesquisa em Nanobiotecnologia, os polímeros naturais têm recebido uma atenção especial, por serem produzidos por organismos vivos, apresentando semelhanças químicas, biológicas e estruturais com os seres vivos, sendo, portanto, ainda mais aplicáveis no sentido biológico (FERNANDES, 2009).

Seguindo esse contexto, os polissacarídeos, tais como a quitina e a quitosana, devido às suas propriedades biológicas, têm sido muito aplicados como biomateriais (FERNANDES, 2009). Esses materiais vêm sendo utilizados na forma de micro e/ou nanopartículas e essas, por sua vez, devido às suas habilidades de permeabilidade e proteção

contra degradação enzimática, têm sido amplamente manipuladas para o carreamento de químicos biologicamente ativos macromoleculares, como proteínas (LUANGTANA-ANAN et al., 2010).

A quitosana, por exemplo, é um polímero linear considerado como um polissacarídeo catiônico, formado por glicosamina e unidades de N-acetil-glicosamina, sendo resultado de uma reação de desacetilação alcalina da quitina (WU; LIN; YAO, 2014). O uso da quitosana como carreador de biomoléculas é favorecido ainda mais pela ausência de toxicidade, pela sua biocompatibilidade, pela sua capacidade de adesão ao muco e sua biodegradabilidade, podendo ser normalmente metabolizada pelos sistemas bioquímicos de seres vivos (LUANGTANA-ANAN et al., 2010; WU; LIN; YAO, 2014; CERCHIARA et al., 2015).

A utilização de quitosana e outros biomateriais como carreadores de químicos sintéticos ou naturais já é uma realidade que vem demonstrando eficácia e importância no ramo farmacêutico, seja como carreadores de antibióticos (ISLAM et al., 2012; CERCHIARA *et al.*, 2015), de enzimas (WANG; ZHU; ZHOU, 2011) ou outras proteínas (LUANGTANA-ANAN et al., 2010). Portanto, a aplicação dessa tecnologia para o desenvolvimento de fármacos com o emprego de moléculas biodegradáveis pode levar ao aumento de sua biodisponibilidade da droga, melhorando a sua ação biológica. Essa tecnologia é potencialmente aplicável ao desenvolvimento de nanopartículas carreadoras de anti-helmínticos, sintéticos ou naturais, úteis para o controle parasitário mais eficiente.

3 ENGENHARIA GENÉTICA PARA O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS

A tecnologia do DNA recombinante voltada para a produção de vacinas baseia-se na inserção em um vetor de material genético exógeno de interesse, geralmente associado à expressão de uma proteína cuja

funcionalidade biológica é conhecidamente ligada a uma doença a qual se deseja prevenir. O vetor irá expressar a informação genética (proteína funcional), produto de uso terapêutico devidamente regulamentado, que servirá para a atuação preventiva no animal vulnerável à patologia (MALAJOVICH, 2012). A comissão Técnica Nacional de Biossegurança, até o ano de 2011, havia aprovado 14 vacinas de uso animal as quais utilizam, na sua formulação, a técnica do DNA recombinante. Porém, há outras pesquisas envolvidas na formulação de vacinas para o uso animal em todo o Brasil (CONSELHO DE INFORMAÇÕES SOBRE BIOTECNOLOGIA, 2016).

Nessa perspectiva, há formulação de vacinas terapêuticas para o uso animal com o propósito de prevenir infecções por nematoides gastrintestinais, sendo as pesquisas nesse campo uma promissora área com o uso da biotecnologia moderna. Esse tipo de vacina é classificado como de terceira geração, as quais utilizam da informação genética do patógeno, no caso dos nematoides gastrintestinais, na busca de possíveis antígenos específicos responsáveis por desencadear uma resposta imune no organismo do hospedeiro, sendo designadas como vacinas de DNA ou vacinas gênicas (MALAJOVICH, 2012). Essas vacinas podem estimular uma resposta imunológica tanto humoral, estimulando a produção de anticorpos específicos para o nematoide, como a resposta imune celular, estimulando os linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$; assim, são utilizadas na prevenção da infecção parasitária (SILVEIRA, 2000).

No sistema de produção de vacinas de DNA, há vantagens quanto a sua forma de produção, em termos de maior rendimento, armazenamento com ausência de refrigeração, controle de qualidade simplificado, semelhança entre o antígeno exógeno e a molécula nativa, e o menor custo. Contudo, como desvantagem, há a hipótese de uma possível associação do DNA exógeno com o genoma do hospedeiro, não sendo sabido ao certo o que tais vacinas poderiam desencadear no organismo em longo prazo (SILVEIRA, 2000; MALAJOVICH, 2012).

Atualmente, há pesquisas sendo norteadas com o objetivo comum da produção de vacinas capazes de imunizar animais suscetíveis às doenças parasitárias (principalmente pelo nematoide *Haemonchus contortus* – por ser considerado o de maior prevalência dentre os demais, em cerca de 80%), de forma eficiente e que não haja retorno da infecção (SANTOS, 2013; YAN et al., 2014).

A produção de vacinas está baseada na descoberta de antígenos diversos, capazes de desencadear respostas preventivas de maior prevalência sobre o organismo. Esses antígenos estão basicamente associados a proteases do tipo aminopeptidades liberadas por células intestinais dos nematódeos, como também a compostos do tipo actina presentes na constituição da membrana das células dos mesmos (BASSETTO et al., 2014a; YAN et al., 2014; ZHOU et al., 2014).

Apesar de todos os esforços para a produção e legalização de uma relevante vacina contra os nematoides gastrintestinais, a maioria das pesquisas ainda está embasadas na produção de vacinas de primeira geração, as quais utilizam antígenos isolados naturalmente dos endoparasitas. Como exemplo, podemos citar as pesquisas (SMITH; ZARLENGA, 2006; BASSETTO et al., 2011; HAN et al., 2012; MOLINA et al., 2012; ROBERTS et al., 2013; BASSETTO et al., 2014a; BASSETTO et al., 2014b; FAWZI et al., 2014; BASSETO; AMARANTE, 2015).

4 GENÔMICA APLICADA AO CONTROLE PARASITÁRIO

O padrão de expressão gênica envolvido nas mais diversas etapas do desenvolvimento dos nematoides (ciclo biológico) pode vir a ser útil nas investigações e aplicações biológicas de estratégias de controle desses parasitos, considerando que há diferenciação da expressão gênica durante todo o ciclo do nematoide, desde a fase de ovo até a fase de

diferenciação do nematoide adulto em macho ou fêmea (LAING et al., 2013; SCHWARZ et al., 2013).

O projeto denominado "*50 Helminth genomes initiative*" se propôs a sequenciar nematoides de interesse médico e veterinário. Desses, já foi disponibilizado o acesso do sequenciamento das espécies *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Globodera pallida*, *Haemonchus contortus*, *Hymenolepis microstoma*, *Onchocerca volvulus*, *Schistosoma mansoni*, *Strongyloides ratti* e *Trichuris muris* (LAING et al., 2011; SANGER, 2016), dados que podem contribuir para investigações variadas relacionadas ao desenvolvimento de novos métodos de controle parasitário. A espécie *H. contortus* teve o seu genoma sequenciado (Acesso: PRJEB506; NCBI ID: 16936) nesse projeto, sendo o primeiro nematoide estrongilídeo a ser sequenciado, servindo, portanto, como modelo experimental para diversos estudos (JEX et al., 2008; LAING et al., 2013; SCHWARZ et al., 2013; BERLIN et al., 2015).

Esse projeto possui como objetivo central analisar o genoma de nematoides de importância médica e veterinária, de forma a vir a auxiliar biologicamente na descoberta de genes e proteínas que irão fornecer informações preciosas para pesquisas voltadas à busca de alternativas medicamentosas, de vacinas e/ou de marcadores de diagnóstico, no controle desses parasitos (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2016a).

Os dados de sequenciamento do genoma de *H. contortus* podem também contribuir com a investigação genética aliada às principais classes de anti-helmínticos sintéticos comercializados, com o intuito de se desvendar a genética da resistência. Nesse sentido, a bioinformática é uma importante ferramenta para o desenvolvimento de estratégias moleculares que busquem o melhoramento farmacológico dos anti-helmínticos ou até mesmo que busquem alvos moleculares alternativos, diferentes dos associados aos dos químicos que apresentam/

ocasionam mecanismos de resistência (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2016b).

Com as descobertas nas áreas da genômica, transcriptômica e proteômica, esses parasitos vêm sendo cada vez mais utilizados como modelos no desenvolvimento de novos químicos biologicamente ativos, principalmente devido à crescente necessidade de melhor entender os mecanismos genéticos e fisiológicos envolvidos na manutenção da infecção por esses nematoides, bem como os mecanismos genéticos envolvidos no processo de resistência (LAING et al., 2013).

Esse eixo temático encontra-se em crescente desenvolvimento científico, havendo grandes expectativas futuras quanto à realização do controle efetivo dos nematoides de maior prevalência e de maior caráter patogênico aos pequenos ruminantes, existindo uma relação direta entre esse desenvolvimento do conhecimento científico e o surgimento de novas tecnologias aliadas à Biotecnologia.

REFERÊNCIAS

BASSETTO, C.C. et al. Protection of calves against Haemonchus placei and *Haemonchus contortus* after immunization with gut membrane proteins from *H. contortus*. **Parasite immunology**. v. 33, p. 377-381, 2011.

BASSETTO, C.C. et al . Attempts to vaccinate ewes and their lambs *against natural infection with Haemonchus contortus in a tropical environment.* International Journal for Parasitology. v. 44, p. 1049-1054, 2014a.

BASSETTO, C.C. et al. Vaccination of grazing calves with antigens from the intestinal membranes of *Haemonchus contortus*: effects against natural challenge with *Haemonchus placei* and *Haemonchus similis*. International Journal for Parasitology. v. 44, p. 697-702, 2014b.

BASSETO, C.C.; AMARANTE, A.F.T. Vaccination of sheep and cattle against haemonchosis. **Journal of Helminthology**. v. 89, p. 1-9, 2015.

BERLIN, K. et al. Assembling large genomes with single-molecule sequencing and locality-sensitive hashing. **Nature Biotechnology**, v. 33, n. 6, p. 623–630, 2015.

CERCHIARA, T. et al. Chitosan based micro- and nanoparticles for colon-targeted delivery of vancomycin prepared by alternative processing methods. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 92, p. 112–119, 2015.

CONSELHO DE INFORMAÇÕES SOBRE BIOTECNOLOGIA. **Vacinas**. Disponível em: <http://cib.org.br/biotecnologia/saude/vacinas/>. Acesso em: 26 maio 2016.

FAWZI, E.M. et al. Vaccination of lambs against *Haemonchus contortus* infection with a somatic protein (Hc23) from adult helminths. **International Journal for Parasitology**, v. 44, p. 429-436, 2014.

FERNANDES, L. P. **Produção e caracterização de membranas de quitosana e quitosana com condroitina para aplicações biomédicas**. 2009, 63f. Trabalho de Conclusão de Curso-Rio de Janeiro: UFRJ, 2009.

HAN, K. et al. Vaccination of goats with glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase DNA vaccine induced partial protection against *Haemonchus contortus*. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 149, p. 177-185, 2012.

ISLAM, M.A. et al. Design and application of chitosan microspheres as oral and nasal vaccine carriers: an updated review. **International Journal of Nanomedicine**, v. 7, p. 6077–6093, 2012.

KHAN, I.; KHAN, M.; UMAR, M. N.; O, D-H. Nanobiotechnology and its applications in drug delivery system: a review. **The Institution of Engineering and Technology**: Nanobiotechnology, v. 9, p. 1-5, 2015.

JEX, A.R. et al. Using 454 technology for long-PCR based sequencing of the complete mitochondrial genome from single *Haemonchus contortus* (Nematoda). **BMC Genomics**, v. 9, p. 11, 2008.

LAING, R. et al. Annotation of two large contiguous regions from the *Haemonchus contortus* genome using RNA seq and comparative analysis with *Caenorhabditis elegans*. **PLoS ONE**, v. 6, p. 1-13, 2011.

LAING, R. et al. The genome and transcriptome of *Haemonchus contortus*, a key model parasite for drug and vaccine discovery. **Genome Biology,** v. 14, 2013.

LUANGTANA-ANAN, M. et al. Polyethylene glycol on stability of chitosan microparticulate carrier for protein. **American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech**, v. 11, p. 1376–1382, 2010.

MALAJOVICH, M.A. **Biotecnologia 2011.** Rio de Janeiro: Edições da Biblioteca Max Feffer do Instituto de Tecnologia ORT, 2012, 320p.

MOLINA, J.M. et al. Immunoprotective effect of cysteine proteinase fractions from two *Haemonchus contortus* strains adapted to sheep and goats. Veterinary Parasitology, v. 188, p. 53-59, 2012.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. *Haemonchus contortus* Genome sequencing (barber pole worm). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/PRJEB506>. Acesso em: 12 abr. 2016a.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Genetics of drug resistance and a linkage map in *Haemonchus contortus.* Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/277152>. Acesso em: 31 maio 2016b.

ORGANIZAÇÃO, RECONSTRUÇÃO E TRABALHO. **O que é Biotecnologia? 2011**. Disponível em: <http://www.ort.org.br/biotecnologia/o-que-e-biotecnologia>. Acesso em: 26 maio 2016.

ROBERTS, B. et al. Novel expression of *Haemonchus contortus* vaccine candidate aminopeptidase H11 using the free-living nematode *Caenorhabditis elegans*. **Veterinary Research,** v. 44, p. 2-15, 2013.

SANGER. **Helminth genomes** - data download. Disponível em: <http://www.sanger.ac.uk/resources/downloads/helminths/>. Acesso em: 31 maio 2016.

SANTOS, M.L. **Polimorfismos responsáveis pela resistência a benzimidazóis em populações de *Haemonchus contortus* isoladas no estado do Ceará**. 2013. 62 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias), Faculdade de Veterinária, Universidade Estadual do Ceará – UECE, Fortaleza – CE, 2013.

SANTOS, T.T. **Medicamentos e nanotecnologia**: uma combinação de sucesso. Disponível em: <https://cemedmg.wordpress.com/2012/12/05/medicamentos-e-nanotecnologia-uma-combinacao-de-sucesso/>. Acesso em: 14 maio 2016.

SILVEIRA, E. Terapia Gênica. **Biotecnologia, Ciência e Desenvolvimento**. ano 3, n. 14, 2000.

SMITH, W.D.; ZARLENGA, D.S. Developments and hurdles in generating vaccines for controlling helminth parasites of grazing ruminants. **Veterinary Parasitology**, v. 136, p. 347–359, 2006.

SCHWARZ, E.M. et al. The genome and developmental transcriptome of the strongylid nematode *Haemonchus contortus*. **Genome Biology**, v. 14, 2013.

WANG, X.; ZHU, K.X.; ZHOU, H.M. Immobilization of glucose oxidase in alginate-chitosan microcapsules. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 12, p. 3042–3054, 2011.

WU, Q.X.; LIN, D.Q.; YAO, S.J. Design of chitosan and its water soluble derivatives-based drug carriers with polyelectrolyte complexes. **Marine Drugs**, v. 12, p. 6236–6253, 2014.

YAN, R. et al. DNA Vaccine encoding *Haemonchus contortus* actin induces partial protection in goats**. Acta Parasitologica**, v.59, p. 698–709, 2014.

ZHOU, Q.J. et al. Expression of *Caenorhabditis elegans* expressed Trans-HPS, partial aminopeptidase H11 from *Haemonchus contortus*. Experimental Parasitology, v. 145, p. 87-98, 2014.